

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1924

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

André TARDIEU

Né le 15 novembre 1896 à Lyon

INTOXICATION AIGÜE

PAR LE VÉRONAL

ET LES AUTRES DÉRIVÉS DE LA MALONYLURÉE

(BARBITURISME)

Président : M. DESGREZ, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^o, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1924

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.....	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale.....	CUNÉO.
Physiologie.....	Ch. RICHET.
Physique médicale.....	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale.....	DESGREZ.
Bactériologie.....	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale.....	SICARD.
Pathologie chirurgicale.....	LECÈNE.
Anatomie pathologique.....	LETULLE.
Histologie.....	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale.....	RICHAUD.
Thérapeutique.....	CARNOT.
Hygiène.....	Léon BERNARD.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée.....	ROGER.
Clinique médicale.....	GILBERT
	CHAUFFARD.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.....	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	De LAPERSONNE.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	BROCA Auguste
Clinique thérapeutique médicale.....	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI.....	Pathologie médicale
ALGLAVE.....	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN.....	Pathologie médicale.
BASSET.....	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN.....	Pathologie médicale.
BINET.....	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BRANCA.....	Histologie
BRULÉ.....	Pathologie médicale.
BUSQUET.....	Pharmacologie et ma- tière médicale.
CADENAT.....	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY.....	Histologie.
CHIRAY.....	Pathologie médicale.
CLERC.....	Pathologie médicale.
DEBRÉ.....	Hygiène.
I. de JONG.....	Anatomie pathologique.
DUVOIR.....	Médecine légale.
ÉCALLE.....	Obstétrique.
FIESSINGER...	Pathologie médicale.
FOIX.....	Pathologie médicale.
GARNIER.....	Pathologie expériment ^{le} .
HARVIER.....	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER..	Urologie.
HOVELACQUE..	Anatomie.
JOYEUX.....	Parasitologie.

MM.

LABBÉ (Henri).	Chimie biologique.
LARDENNOIS..	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER....	Obstétrique.
LEMAITRE.....	Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE....	Pathologie médicale.
LÉVY-SOLAL...	Obstétrique.
LHERMITTE...	Pathologie mentale.
LIAN.....	Pathologie médicale.
MATHIEU.....	Pathologie chirurgicale.
METZGER.....	Obstétrique.
MOCQUOT.....	Pathologie chirurgicale.
MONDOR.....	Pathologie chirurgicale.
MOURE.....	Pathologie chirurgicale.
MULON.....	Histologie.
PHILIBERT...	Bactériologie.
RIBIERRE.....	Pathologie médicale.
RICHET Fils...	Physiologie.
ROUVIÈRE....	Anatomie.
STROHL.....	Physique médicale.
TANON.....	Pathologie médicale.
TIFFENEAU...	Pharmacologie et ma- tière médicale.
VAUDESCAL...	Obstétrique.
VERNE.....	Histologie.
VILLARET....	Pathologie médicale.
WELTER.....	Ophthalmologie.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

CAMUS.....	Physiologie.
GOUGEROT.....	Pathologie médicale.
GUÉNIOT.....	Obstétrique.

MM.

RETTERRER....	Histologie.
ROUSSY.....	Anatomie pathologique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.
AUVRAY..... Clinique chirurgicale.
CHEVASSU Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE Clinique médicale.
LEREBOULLET. Clinique médicale infan-
 tile.
LÉRI..... Clinique médicale.
LÆPER..... Clinique médicale.

MM.
OMBRÉDANNE. Clinique chirurgicale in-
 fan-
 fan-
 fan-
PROUST Clinique chirurgicale.
RATHERY..... Clinique médicale.
SCHWARTZ ... Clinique chirurgicale.
TERRIEN..... Cliniq. ophtalmologique

V. — CHARGÉS DE COURS

MM MAUCLAIRE , agrégé.....	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique ch
FREY		l'adulte pour les accidentés du travail, l
N.		mutilés de guerre et les infirmes adultes.
LEDoux-LEBARD		Stomatologie.
		Éducation physique.
		Radiologie clinique.

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinie
 émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées com
 propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni imp
 bation.*

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE BIEN AIMÉ

A MES CHERS PARENTS

A MA CHÈRE FEMME

*Dont le dévouement et l'affection
soutinrent mon courage dans la lutte
contre les difficultés qui entourèrent
mes dernières années d'étude.*

MEIS ET AMICIS

A LA MÉMOIRE DE NOTRE MAÎTRE

M. LE PROFESSEUR ERNEST DUPRÉ

Professeur de Clinique des Maladies mentales et de l'encéphale

*Nous conservons pour notre vénéré
Maître le plus reconnaissant souvenir
et la plus vive admiration pour son
œuvre géniale.*

A NOTRE ÉMINENT MAÎTRE

M. LE DOCTEUR M. DE FLEURY

Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'honneur

*En témoignage de notre recon-
naissance, de notre respectueuse et
profonde affection.*

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DESGREZ

Professeur de Chimie biologique à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie des Sciences

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'honneur

Témoignage de respectueuse et profonde gratitude pour l'honneur qu'il a bien voulu nous faire en acceptant la présidence de notre soutenance de thèse.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX ET A LA FACULTÉ DE LYON

M. LE DOCTEUR J. TELLIER

Chargé de Cours à la Faculté

*Notre premier maître en médecine.
Nous tenons à lui adresser ici notre
vive reconnaissance pour les précieux
et inoubliables conseils qu'il nous a
toujours donnés.*

M. LE PROFESSEUR J.-P. MORAT (*in mémoriam*)

M. LE PROFESSEUR J. RENAUT (*in mémoriam*)

M. LE PROFESSEUR LÉON BÉRARD

M. LE PROFESSEUR MARION

M. LE PROFESSEUR PAVIOT

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

M. LE DOCTEUR CAUSSADE

M. LE DOCTEUR MASSÉ

M. LE PROFESSEUR DE LAPERSONNE

A MM. LES DOCTEURS DE CLÉRAMBAULT, B.J. LOGRE,
médecins de l'infirmierie spéciale, BERGERET, chi-
rurgien des Hôpitaux, FOUCART, BOSSAN,
LÉVY-FRANKEL.

INTOXICATION AIGUË

PAR LE VÉRONAL

ET LES AUTRES DÉRIVÉS DE LA MALONYLURÉE

(BARBITURISME)

INTRODUCTION

La fréquence, régulièrement croissante, des cas graves d'intoxication aiguë, par les hypnagogues uréides qui dérivent de l'acide barbiturique et, notamment, par le véronal, nous incite à tracer l'histoire complète de cet empoisonnement qui n'a pas encore été l'objet, en France du moins, d'un travail vraiment systématique.

L'empoisonnement par les hypnotiques doit être considéré comme un chapitre de l'étude actuelle du suicide (1). En effet, tandis que les cas de véronalisme volontaire se multiplient, les accidents occasionnés par ce médicament demeurent exceptionnels et nous n'avons pu découvrir, dans la littérature médicale, aucun cas d'empoisonnement criminel par les dérivés de la malonylurée.

C'est dire qu'une étude détaillée de ce mode d'empoisonnement-suicide comporte, nécessairement, une enquête neuro-psychiatrique. Celle-ci trouve d'ailleurs son utilité dans les indications thérapeutiques, prophylactiques et médico-légales qui en découlent et, il n'est pas sans intérêt, à l'heure où les esprits s'orientent, à juste titre, vers l'hygiène et la prophylaxie des

1. Nous n'avons pas le dessein, au cours du présent travail, d'aborder l'étude générale et psychologique du suicide qui vient d'être faite magistralement par notre maître, M. de Fleury, dans un récent ouvrage. Nous ne faisons figurer ici que quelques considérations psychiatriques, pour l'intérêt pratique, prophylactique et médico-légal, qu'elles comportent.

maladies mentales, de rappeler le rôle d'un tel examen. Tous les sujets qui tentent de s'empoisonner relèvent incontestablement de la psychiatrie et, guéris de leur intoxication aiguë, ils demeurent de véritables psychopathes, à surveiller et à soigner.

Le grand public a souvent l'occasion de connaître, à la lecture des faits divers de la presse d'information, des détails précis relatifs à ce procédé de suicide ; il sait qu'il y a là un moyen de s'endormir pour toujours, sans souffrir, et il n'ignore pas davantage que les pharmacies peuvent délivrer la drogue, sans ordonnance du médecin. Ainsi s'explique la fréquence considérable des cas de véronalisme observés, en France, depuis la guerre ; leur nombre ne peut que s'accroître régulièrement tant que des mesures légales, tendant à réglementer la vente des dérivés de la malonylurée, ne seront pas décrétées. Ces mesures ont été appliquées avec succès à l'étranger, en Angleterre et en Allemagne ; il semble bien qu'elles s'imposent présentement à notre pays.

Après avoir rappelé, dans un premier chapitre, les notions classiques, relatives à la chimie et aux propriétés de ces uréides, nous insisterons sur l'extrême variabilité de leur dose toxique et de leur dose mortelle. Nous prendrons comme type le véronal qui, de tous ces produits synthétiques, est celui qui a suscité le plus grand nombre de travaux. Hâtons-nous d'ajouter, d'ailleurs, que tous les dérivés de l'acide barbiturique réalisent le même tableau d'empoisonnement. Les observations d'intoxication aiguë par le véronal (diéthylmalonylurée), par le dial (dialylmalonylurée), par le luminal ou le gardénal (phényléthylmalonylurée), etc... sont, de tous points, superposables les unes aux autres. C'est pourquoi nous proposons de désigner cette intoxication sous le terme de *barbiturisme*, beaucoup plus général et suggestif, que celui de véronalisme.

Nous nous attacherons spécialement à la description clinique. Contrairement à nombre d'auteurs (Steinitz, Vallon et Besière, etc.) qui ont cru devoir décrire plusieurs degrés dans le véronalisme aigu, nous pensons, à la suite de nos observations personnelles et de nos recherches bibliographiques, que l'intoxication aiguë par les dérivés de la malonylurée comporte

toujours, dans son expression clinique, le coma ; plus ou moins profond. Nous distinguerons donc successivement les cas d'intoxication : *aiguë*, s'accompagnant de coma, *subaiguë*, comportant des troubles oculaires, dysarthriques, etc., tous signes qui disparaissent au cours de la léthargie, mais peuvent reparaitre à son décours. Enfin, nous n'admettons pas, sauf peut-être, pour quelques cas très rares d'exanthèmes barbituriques, l'existence de l'intoxication chronique. Sous ce terme, les auteurs ont décrit jusqu'ici ce que nous appellerons, de préférence, les *petits signes du barbiturisme*, prémonitoires de l'intoxication subaiguë ou du coma.

Du point de vue diagnostique, après avoir indiqué aussi complètement que possible, les techniques nombreuses qui seules, permettent de poser un diagnostic positif certain, nous insistons particulièrement sur ces troubles ophtalmoplégiques, récemment décrits dans une belle observation de Hassin et Wien (de Chicago), que nous reproduirons ; nous même, avons recueilli une observation très démonstrative de diplopie au décours d'un coma véronalique. Ce cas pouvait en imposer pour une encéphalite épidémique.

Dans deux de nos observations, nous avons recherché le rythme de l'élimination du véronal et de la diallylmalonylurée. Dans l'une nous avons trouvé, en outre, l'azotémie transitoire. Ces faits sont intéressants pour l'étude des propriétés physiologiques et du mode d'action de ces hypnotiques uréides.

Notre travail repose sur l'observation directe et personnelle de cinq cas de barbiturisme, ainsi que sur une étude bibliographique aussi complète que possible.

C'est dans le service de notre Maître, M. G. Caussade, que nous avons suivi l'évolution de quatre cas d'intoxication aiguë, soit par le véronal, soit par d'autres dérivés de l'acide barbiturique ; qu'il nous soit permis d'adresser ici, à notre cher Maître, l'expression de toute notre admiration pour sa science clinique et de notre profonde reconnaissance pour les nombreuses marques de bienveillance et d'amitié qu'il ne nous a jamais comptées, depuis bientôt sept années que nous avons l'avantage d'être son élève.

Nous tenons aussi à remercier et à assurer de notre grande gratitude, notre Maître, M. le Dr B.-J. Logre, qui nous a toujours traité plus en ami qu'en élève et nous a fait largement profiter de ces connaissances si étendues et de sa grande expérience de clinicien neuro-psychiatre. Il nous a encouragé au cours de la réalisation du présent travail. Nous l'en remercions très vivement.

CLASSIFICATION DES HYPNAGOGUES SELON FISCHER DÉCOUVERTE DE LA MALONYLURÉE ET PRÉPARATION SYNTHÉTIQUE DE SES DÉRIVÉS

C'est en 1903 que Merck (de Darmstadt) prépara industriellement, d'après les indications d'Emile Fischer et von Mering, un corps synthétique complexe, doué de propriétés hypnotiques puissantes, dénommé de façon inexpressive : *véronal*, *barbital* ou *malonal* ; mais, dont les désignations scientifiques, beaucoup plus acceptables : acide *diéthylbarbiturique* ou *diéthylmalonylurée*, répondent exactement à sa constitution chimique.

Le *véronal* est le terme le plus communément connu de toute une famille d'hypnagogues, dite des uréides dérivés de la malonylurée et résultant de la condensation de l'urée avec l'acide malonique (acide bibasique organique). Un certain nombre de ces corps, trop toxiques ou insuffisamment hypnotiques, ne sont jamais entrés dans le cadre des agents thérapeutiques usuels.

Afin de bien comprendre les idées directrices qui ont présidé à la découverte d'Emile Fischer et von Mering, il faut se représenter l'état de la question des hypnagogues et du traitement de l'agrypnie, à la fin du XIX^e siècle.

Dès 1869, Liebreich avait ajouté l'hydrate de chloral à la liste des hypnotiques qui ne comprenait alors que quelques médicaments, parmi lesquels figuraient : la paraldehyde, l'hydrate d'amylène, le sulfonal et le trional, la chloralformiamide. Durant les années qui précédèrent les études d'Emile Fischer et von Mering, cette liste s'était cependant augmentée de deux nouveaux termes : le dormiol et l'hédonal. Ce dernier, ainsi que l'uréthane, est un éther de l'acide carbamique (1^{er} groupe des uréides).

Etudiant la structure chimique de ces différents produits, Fischer proposa une classification des hypnotiques tendant à éta-

blir que le pouvoir hypnogène est spécifiquement dévolu à certains groupements atomiques, d'ailleurs très différents, dont les plus puissants paraissent être, incontestablement, le groupe *urée* et le groupe *éthyle*.

Fischer décrit quatre classes de médicaments hypnotiques : Ceux de la *première* renferment, dans leur formule, la *fonction aldehyde*, ce sont : l'hydrate de chloral et la chloralformiamide. La *seconde* se spécifie par la présence de la *fonction alcool tertiaire*, elle comprend l'hydrate d'amylène.

Le dormiol, hypnotique préconisé par Fuchs en 1898, quelques années seulement avant l'apparition du véronal, est une combinaison d'hydrate de chloral et d'hydrate d'amylène ; c'est donc un hypnotique intermédiaire à ces deux premières catégories et qui peut être classé dans l'une comme dans l'autre.

Selon l'auteur allemand, la *fonction urée* confère à la *troisième* classe des hypnotiques un pouvoir somnial certain (1), l'uréthane ou éther éthylique de l'acide carbamique, en est le type. Dans cette classe des uréides de la première famille entre encore l'hédonal ou éther amylique de l'acide carbamique.

Enfin, la *quatrième*, comprend les hypnotiques à *fonction cétonique*, ce sont le trional, le sulfonal et le tétronal. Ces hypnotiques, encore appelés disulfones, ont, dans leur structure chimique, un point de ressemblance avec l'hydrate d'amylène : le centre de la molécule (atome de C. tétravalent) est, en effet, dans le trional, comme dans l'hydrate d'amylène, combiné à deux atomes alkyls CH^3 , C^2H^5 .

Avant la découverte des dérivés de la malonylurée, Thierfelder, Baumann et Kast, Schneegans et enfin Fischer, lui-même, avaient successivement observé que le pouvoir hypnogène des corps, à fonction alcool et à fonction cétone, se trouve singulièrement accru lorsqu'il existe, dans la même formule, plusieurs groupes éthyliques.

C'est sur ces différentes données que Fischer et von Mering sont parvenus à réaliser la synthèse d'une nouvelle catégorie

1. La classe des uréides hypnotiques se divise en trois familles : les éthers de l'acide carbamique (uréthane, hédonal) ; les sels organiques d'urée (nyctal ou adaline) ; les dérivés de l'acide barbiturique.

d'hypnagogues nombreux, qui eurent très rapidement une vogue justifiée et que l'on désigne, sous le nom générique, de *dérivés de l'acide barbiturique* ou *dérivés de la malonylurée*.

Voici un résumé, bien instructif, de ces travaux si intéressants et si féconds en applications pratiques.

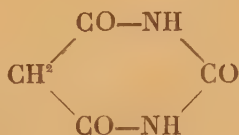
Les auteurs allemands établirent, théoriquement, les formules architectoniques d'un certain nombre de ces corps, en combinant les dérivés de l'urée à des groupements alcooliques.

Voici les différents stades de leur découverte : les acides éthylacétique et diéthylacétique, éthylmalonique et diéthylmalonique, les premiers obtenus, se montrèrent dénués de propriétés hypnogènes.

Dans une seconde série de recherches, ces différents corps furent amidés et les résultats demeurèrent nuls. La diéthylacétamide et la diéthylmalonide, sont de mauvais hypnagogues. Ainsi se vérifiait cette première notion préconçue par les deux savants allemands que, pour être doué d'un pouvoir hypnogène actif, un médicament doit *nécessairement contenir* dans sa formule, le groupement urée. La fonction alcoolique était insuffisante isolément et, l'emploi de l'uréthane en thérapeutique, démontrait déjà que le groupement urée était également insuffisant à lui seul.

Dans une troisième série de recherches, ils combinèrent l'urée à l'acide diéthylacétique : la diéthylacétylurée ainsi préparée, fut un hypnotique faible, expérimenté chez les animaux.

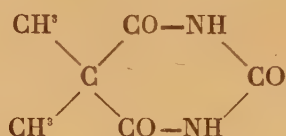
C'est alors seulement que fut faite la synthèse d'un corps qui devint la véritable clé de voûte de tous ces hypnagogues : combinant l'urée à l'acide malonique (1). Emile Fischer et von Mering, formèrent la *malonylurée* ou *acide barbiturique*, dont la formule :



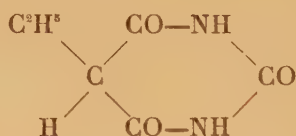
est très significative.

1. L'acide malonique est un acide bibasique, homologue de l'acide oxalique, découvert par Dessaignes, dans les produits d'oxydation de l'acide malique. Il existe, ainsi que son étymologie l'indique clairement, dans la pomme et le cidre.

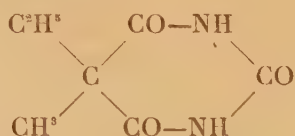
Poursuivant toujours leur idée directrice, ils firent avec la malonylurée une série de combinaisons, en empruntant les différents éléments de la famille des alcools primaires (nous avons vu qu'ils pensaient, très justement, qu'un corps est d'autant plus hypnogène, qu'il comprend, dans sa formule, un plus grand nombre de groupes alcools). Et successivement furent soumis à l'expérimentation, la diméthylmalonylurée :



très médiocrement hypnotique chez le chien ;
la monoéthylmalonylurée :



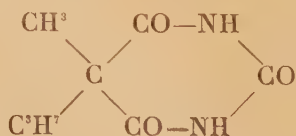
faiblement hypnogène ; et
la méthyléthylmalonylurée :



dont 3 grammes provoquent, au bout d'une heure, un sommeil profond et très prolongé, chez un chien pesant 7 kilos.

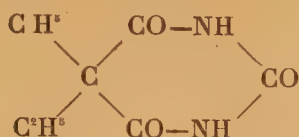
Les termes suivants furent expérimentés .

la propylméthylmalonylurée :



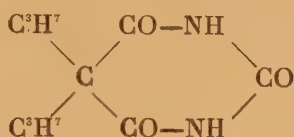
douée d'une action soporifique très nette à la dose de 1 gramme chez le chien.

la diéthylmalonylurée ou *véronal* :



dont l'action hypnotique est très marquée ;

la dipropylmalonylurée ou *proponal* :



qui présente l'action somniale maxima.

Le dérivé diisobutyl se montra encore aussi hypnogène que le dérivé diéthyl. Mais la valeur sporifique de la série s'affaiblit progressivement avec les dérivés diisoamyl et dibenzyl.

* * *

E. Fischer et von Mering ont tiré de leurs recherches des conclusions précises : les corps à fonction acide ou amide ne sont pas hypnotiques. En outre, pour provoquer le sommeil, il faut administrer un médicament *comprenant dans sa structure le groupe urée, insuffisant à lui seul, mais très actif par son association, avec un radical complexe, contenant plusieurs groupes alkyls, riches en carbone.*

Cette double condition se trouve réalisée, avec un certain succès, dans le dérivé uréïque de l'acide diéthylacétique. Mais, l'expérimentation démontre que le pouvoir soporifique est incontestablement plus fort lorsque les groupements alcools entrent dans la disposition cyclique du groupe uréïque : tel est le cas du dérivé uréïque de l'acide diéthylmalonique (véronal).

Enfin, la nature du groupement alkyl est d'une importance essentielle ; les composés diéthyl et dipropyl étant les plus hypnogènes.

A la suite de ces travaux, E. Fischer et von Mering appliquèrent

à l'homme leur découverte : ils administrèrent successivement la diéthylacétylurée, la diéthylmalonylurée ou *véronal* et la dipropylmalonylurée ou *proponal*.

La diméthylmalonylurée est douée d'un pouvoir hypnogène semblable à celui du sulfonal, tandis que le proponal est quatre fois plus actif ; le véronal lui fut cependant préféré ; théoriquement, sa situation est intermédiaire à celle des deux précédents. De fait, c'est un hypnagogue puissant, dépourvu de l'action secondaire trop prolongée du proponal.

PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DU VÉRONAL

La diéthylmalonylurée se présente sous la forme de cristaux incolores, de saveur amère, solubles seulement dans 145 à 150 parties d'eau froide (0,7 1/100) et dans 12 parties d'eau bouillante; elle est soluble dans l'éther, l'acétone, l'alcool chaud; mais peu soluble dans le chloroforme.

Le sel de sodium du véronal s'obtient très facilement; il est doué d'un grand pouvoir de solubilité. Labougle signalait déjà, dès 1905, que les alcalis du lait forment aisément des sels de véronal. De ce caractère précieux de ces sels de soude, on tira cette conclusion, que l'on pouvait, en pratique, remplacer avantageusement le véronal par son sel mono-sodique, appelé couramment *véronal sodique*.

Ce dernier produit existe sous forme de poudre blanche et cristalline, à saveur amère, très soluble dans l'eau (1 gr. pour 5 gr. d'eau). Cependant, il ne paraît pas, à l'heure actuelle, qu'il y ait grand avantage à substituer le sel à l'acide, dans le traitement des insomnies. Le véronal agit très rapidement, en moins d'une demi-heure, c'est-à-dire dans le plus bref délai que nécessite l'absorption de tout médicament. Le véronal-sodique, certainement moins toxique, n'agit pas plus rapidement et, de plus, détermine plus fréquemment que tous les autres dérivés de l'acide barbiturique, des inconvénients d'ordre digestif: il a une saveur désagréable, rappelant celle de la lessive et provoque parfois, nous l'avons constaté personnellement, un pyrosis persistant.

Redonnet (de Zurich) qui a beaucoup expérimenté ces uréides, préconise encore le sel de diéthylamine du véronal (la diéthylamine est une base beaucoup plus faible que la soude).

Voici résumés, d'après Barral et Labougle (de Lyon), les principaux caractères chimiques du véronal :

Réactif de Flückiger (eau, 10 cc., SO^4H^2 , 20 cc. ; bichromate de K., 2 gr.). A chaud, coloration vert émeraude, devenant vert bleuâtre.

Réactif de Mandelin (vanadate d'ammonium, 1 gr., SO^4H^2 , 200 gr.). A chaud, coloration verdâtre, puis bleuâtre, avant l'ébullition ; à l'ébullition, coloration jaune, puis rouge-brun, avec dégagement de SO^2 .

Réactif sulfophénique : à l'ébullition, coloration brun-rouge dégageant SO^2 .

Réactif de Venzel (au permanganate de potasse). A chaud, décoloration.

Réactif de Fræde. A l'ébullition, coloration jaune-verdâtre, devenant vert-brunâtre.

Acide sulfurique. A l'ébullition, coloration jaune, puis brun-rouge.

Acide sulfurique formolé. Vers l'ébullition, coloration jaune, puis rouge-brun, avec dégagement de SO^2 dû à SO^4H^2 .

L'acide nitrique dissout le véronal ; si l'on ajoute de l'eau, aucun précipité ne se produit.

Le *réactif d'Ymonnier*, ceux de *Berg* et d'*Ehrlich*, la *teinture d'iode*, l'*eau oxygénée*, la *diméthylaniline*, le *réactif phosphomolybdique* et l'*aseptol* ne donnent aucune réaction.

Paul Lemaire (de Bordeaux) a précisé quelques autres réactions :

La diéthylmalonylurée, à la température ordinaire, en présence du *réactif de Denigès*, au sulfate mercurique, donne un précipité blanc.

Chauffée à sec, dans un tube, elle fond puis noircit, en répandant des vapeurs blanches, à odeur empyreumatiques, rougissant le papier bleu de tournesol et jaunissant une baguette imprégnée de *réactif de Nessler*.

Les solutions aqueuses de véronal sont acides au tournesol ; elle donnent un précipité gris-noir avec l'azotate mercurieux. Agité dans un tube à essais, avec un peu de calomel, le mélange noircit bientôt. Il en est de même si l'on triture au mortier une

pincée de véronal avec du calomel et quelques gouttes d'eau.

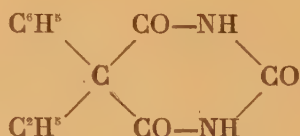
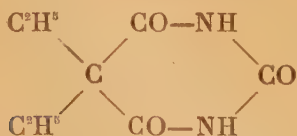
La diéthylmalonylurée donne un précipité blanc abondant avec le *réactif de Millon* et lorsque, dans une de ces solutions, on fait tomber quelques gouttes de nitrate acide de Hg, on obtient un précipité blanc, soluble dans un excès de réactif.

DES AUTRES DÉRIVÉS DE LA MALONYLURÉE

La concentration de l'urée avec l'acide diéthylmalonique avait fourni à E. Fischer et von Mering, une première série d'uréides, dont le véronal et le proponal sont les seuls termes ayant reçu une consécration pratique. Dès 1904, l'emploi du premier s'est rapidement répandu, cependant que le proponal, en raison de sa toxicité plus marquée, est demeuré, jusqu'à nos jours, un médicament d'exception.

Mais, la voie était tracée et, des travaux de E. Fischer et von Mering, devait sortir beaucoup d'agents thérapeutiques. Le nombre de ces uréides est théoriquement considérable ; mais, ceux qui sont entrés dans le domaine de la pratique médicale, sont encore en nombre limité.

Le plus important, après le véronal est, sans conteste, la *phényléthylmalonylurée* (1). Ce médicament est conseillé à juste titre, dans le traitement de l'épilepsie. Il s'obtient par la substitution à un radical éthyle (C^2H^5) du véronal, d'un groupe aromatique : le radical phényle (C^6H^5). Cette substitution modifie considérablement les propriétés physiologiques du produit. Voici, opposées l'une à l'autre, les formules développées de ces deux médicaments :



L'acide phényléthylbarbiturique cristallise en feuillets blancs, fusibles à 172 degrés. D'une saveur amère, peu soluble dans

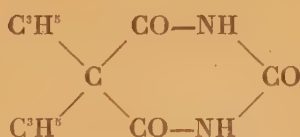
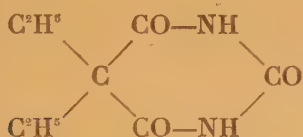
1. La phényléthylmalonylurée, découverte par Hœrlein et étudiée surtout par I. Impens (d'Elberfeld) en 1912, a fait l'objet d'un grand nombre de travaux de clinique thérapeutique.

l'eau, mais soluble dans l'alcool chaud, il donne facilement un sel de sodium. Cependant, dans l'ensemble, les réactions de la phényléthylmalonylurée, diffèrent peu de celles de la diéthylmalonylurée.

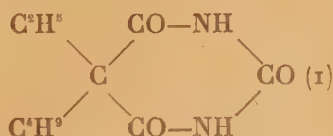
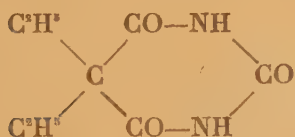
Cet uréide, excellent hypnotique, surtout employé comme sédatif du système nerveux, se prescrit à doses moindres que le véronal (0 gr. 10 à 0 gr. 30). Il a été incriminé dans un certain nombre de cas d'empoisonnement aigu, notamment par Chavigny et Rullmann (1921), Rosenberger (1919), Stein (1920), Ruggles (1921), Phillips (1922) et par Hermann (1923).

D'autres dérivés de la malonylurée sont encore prescrits journellement et rendent de très grands services, principalement dans le traitement de l'agrypnie et de certaines manifestations psychopathiques. Sans revenir sur les sels de soude ou de diéthylamine du véronal, nous devons encore citer deux uréides, très justement en vogue :

La *diallylmalonylurée*, dont la formule répond à celle du véronal, dans laquelle on a substitué aux deux radicaux éthyles, deux radicaux allyles : voici ces deux formules mises en parallèle :



Le second est la *butyléthylmalonylurée*, récemment découverte par M. Tiffenau, dernier terme de la série uréide qui soit entré dans la thérapeutique ; douée de grandes propriétés sédatives du système nerveux et, de plus, d'une minime toxicité. Voici sa formule comparée à celle du véronal :



1. Remarquons qu'avec la butyléthylmalonylurée apparaît, pour la première fois, un groupe en C⁴.

La diallylmalonylurée a été cause de quelques cas d'empoisonnement et Davidson, à Genève, en 1922, Martin, Mantelin puis Auguste Maître, à Lyon, en 1923, en ont publié des observations.

L'acide diallylbarbiturique donne facilement des sels de soude. Nous avons vu que Redonnet (de Zurich) a préconisé les sels de diéthylamine des acides dérivés de la malonylurée et, sur ces données, un hypnagogue complexe, mélange des sels de diéthylamine des deux acides : diéthylbarbiturique (véronal) et diallylbarbiturique (dial), a été préparé industriellement ; il jouit encore d'une grande renommée en raison de sa forme pharmaceutique liquide et injectable. Or, nous avons observé, personnellement, un cas mortel, que nous rapporterons plus loin, d'intoxication par ce médicament.

Ajoutons enfin, la survenue toute récente, d'un nouvel uréide complexe : l'*allonal* ou isopropylpropenyl-barbiturate d'amidopyrine ou pyramidon qui, doué de propriétés analgésiques marquées, a été conseillé comme anesthésique dentaire par Tellier (de Lyon) et ses élèves.

VARIABILITÉ DES DOSES THÉRAPEUTIQUE ET TOXIQUE DU VÉRONAL

Le véronal se prescrit habituellement à la dose de 0 gr. 25 à 1 gramme par vingt-quatre heures (Richaut) ; dans les cas bénins, une dose de 0 gr. 25 se montre très suffisante et ne doit pas être dépassée (Pouchet) ; Bousquet cependant, affirme très justement, que l'on peut atteindre des doses plus élevées chez les psychopathes souffrant d'agrypnie rebelle ou d'agitation ; nous même, chez des mélancoliques anxieux, mais seulement après examen minutieux de la fonction hépato-rénale, avons pu administrer des doses de 1 gr. 50 et même 2 grammes *pro die* sans occasionner de troubles fâcheux. Berent emploie la dose de 3 gr. 50 en une fois, et de 8 grammes par jour, sans déterminer d'accidents autres que des vertiges, de la somnolence et un peu de céphalée. V.-F. Müller, dans le traitement du délirium tremens, ordonne la dose initiale de 1 gramme au début de chaque cas ; lorsque le sommeil n'est pas obtenu au bout de trois heures, il prescrit une nouvelle dose de 1 gramme ; il provoque ainsi, le plus généralement, un sommeil de six à huit heures, parfois douze heures et, lorsque le tremblement persiste au réveil, il redonne 0 gr. 50 de véronal à deux reprises, à quelques heures d'intervalle.

Nous citons ces quelques exemples afin de mettre mieux en évidence combien la posologie de la diéthylmalonylurée et des médicaments similaires doit varier, dans d'assez larges proportions, selon l'affection en cause.

La dose toxique du véronal oscille entre 4 et 10 grammes pour Otto Hage ; entre 2 et 10 grammes pour Raschkow ; entre 1 et 11 grammes mais avec une plus grande fréquence au-dessus de 5 grammes, selon Martin Mantelin et Milhaud ; elle serait

de 0 gr. 7 par kilogramme d'animal, pour Botscharow ; les expériences de Raschkow, pratiquées sur le chien, ont élevé ce chiffre à 1 gramme ; Steinitz indique 2 gr. 50 comme dose toxique minima.

De fait, la dose mortelle est particulièrement difficile à fixer ; elle oscille entre 10 et 20 grammes pour Otto Hage ; elle serait de 10 grammes pour Bousquet et Harnack. Dans un cas personnel, une prise de 24 grammes en une fois, n'a pas entraîné la mort (1).

Le professeur Pouchet cite un cas d'intoxication mortelle après ingestion de 1 gramme de véronal ; il a vérifié en outre, que les poisons agissant électivement sur la substance grise du tissu nerveux, présentent tous la même innocuité relative, lorsqu'il s'agit de doses énormes : tout se passe, semble-t-il, comme s'il se produisait une inhibition du pouvoir d'absorption de la muqueuse digestive, si bien que, seule, une dose relativement faible, est susceptible de provoquer la mort. La lecture des observations vérifie cette notion, classique pour les opiacés et la cocaïne ; elle est applicable, à quelques rares exceptions près, aux dérivés de la malonylurée.

Bachem a évalué à 45 0/0 la quantité de véronal détruit sans agir dans l'organisme, dans les cas de grosses doses, absorbées en une fois.

Le tableau ci-dessous exprime clairement l'extrême variabilité de la dose mortelle de l'acide diéthylbarbiturique :

INTOXICATION AIGUË PAR LE VÉRONAL

1^o Cas mortels

Doses	Auteurs	Années
0 gr. 60	Cas de H. Willcox	1913
1 gr.	— H. Willcox	1913
1 gr.	— Alter	1905
2 à 3 gr.	— H. Willcox	1913
4 gr. 50	— Herz	1923

1. MM. G. Caussade et P. Charpy, *Le salicylate de soude* (Rev. de Méd., n° 3, 1921) ont justement insisté sur la variabilité des doses thérapeutique et toxique du salicylate de soude, variabilité tout à fait comparable à celle que l'on observe avec les dérivés de l'acide barbiturique.

Doses	Auteurs	Années
—	—	—
5 à 6 gr.	— Le Roy des Barres	1918
5 gr. 40	— Maclean	1912
5 gr. 90	— Walker	1909
6 gr. 50	— Davies	1909
9 gr.	— H. Willcox et Spilsbury	1909
10 gr.	— Harnack	1905
13 gr. 92	— Ehrlich	1904
15 gr.	— Bousquet	1906

2° Cas ayant évolué vers la guérison complète

Doses	Auteurs	Années
—	—	—
1 gr.	Cas de Alter	1905
2 gr. 10	— Dick	1914
2 gr. 50	— Mlles Sentis et Rimbaud	1920
3 gr.	— Gerhartz	1904
3 gr. 60	— Hassin et Wien	1919
4 gr.	— Renouf	1919
4 gr. 50	— F. Masay et L. Drappier	1904
4 gr. 50	— Rosselo	1913
4 gr. 50	— Mary E. Martin	1910
5 gr.	— Rosendorf	1910
5 gr.	— W. Munscheid	1923
5 gr. 50	— Challamel	1912
5 gr. 50	— Laing	1913
6 gr.	— Martin, Mantelin et Milhaud	1922
6 gr.	— Souper	1914
6 gr.	— Sowden	1910
7 gr.	— Moszeik	1920
7 gr. 50	— Alexander	1913
7 gr. 50	— Chitty	1913
7 gr. 50	— Vergely	1921
8 gr.	— Berent	1903
8 gr.	— Clarcke	1904
8 gr. 70	— Mac Leod	1920
9 gr.	— Hald	1904
9 gr. 50	— Bloch et Deglaude	1922
10 gr.	— Fleischer	1920
24 gr.	— Tardieu et Camps	1924

Cette énumération, forcément incomplète — nombre d'auteurs ont été dans l'impossibilité de fixer la quantité de toxique ingéré — prouve nettement que la dose mortelle du véronal oscille

entre 1 gramme et 14 grammes, avec une bien plus grande fréquence au-dessus de 5 grammes.

La limite de tolérance est encore moins précise lorsqu'il s'agit de doses thérapeutiques répétées pendant longtemps ; Grisslich cite, à titre de curiosité, le cas d'un vieillard qui absorba, en l'espace de trois ans, 422 grammes de véronal en 742 doses, sans avoir éprouvé le moindre malaise ; par contre, H. Kress, signale un cas de mort après ingestion d'une dose, variant de 1 à 2 grammes, répétée chaque soir, pendant onze mois et demi.

Nous n'avons jamais observé de symptômes d'intoxication, chez une mélancolique anxieuse, âgée de trente-cinq ans à laquelle nous avons administré, pendant huit mois et demi, presque chaque soir, 1 gramme de diéthylmalonylurée (la médication n'était suspendue qu'une fois tous les dix jours) ; elle n'a jamais ressenti le moindre trouble et nous n'avons pas constaté d'exanthème, ni de dysarthrie, ni d'albuminurie, ni même l'oligurie qui, selon Kress, constitue le signe essentiel du véronalisme latent.

Nous ne pouvons pas préciser ici toutes les indications et contre-indications des uréides dérivés de l'acide barbiturique ; rappelons seulement qu'il est prudent de ne formuler ces médicaments qu'après examen minutieux de la fonction hépatorénale. Pic et Penard (de Lyon), dès 1906, ont bien mis en relief que les lésions hépatiques réalisent la seule contre-indication formelle à leur emploi ; nous-même avons insisté dernièrement, sur le rôle capital du foie au cours du véronalisme.

DESCRIPTION CLINIQUE

Si nous éliminons les cas d'intoxication légère, qui se traduisent par un état d'ébriété, transitoire et fugace, l'étude des observations publiées démontre que l'intoxication aiguë par le véronal, ou par les médicaments de la même série, se traduit essentiellement, sinon exclusivement, par le coma plus ou moins profond et plus ou moins durable, selon la dose de toxique ingéré et la susceptibilité individuelle du sujet. Disons dès maintenant que seul, l'état de la glande hépatique régit cette sensibilité au véronal, si vive chez certains de nos insomniaques.

Quelques auteurs ont décrit des degrés dans l'intoxication aiguë par le véronal. C'est ainsi que Steinitz distingue quatre degrés suivant la quantité absorbée. Après lui, Vallon et Bessière, constatant l'extrême variabilité de la dose toxique, distinguent eux-mêmes, trois degrés qu'ils dénomment : cas légers, moyens et graves. Nous plaçant du point de vue strictement clinique, nous décrirons d'abord le coma véronalique qui est le syndrome constant, traduisant l'intoxication aiguë par les uréïdes. Ensuite, nous passerons en revue les signes cutanés, les troubles de la parole, de la vue, etc., qui traduisent l'intoxication subaiguë et que l'on rencontre soit isolément, soit associés au coma véronalique. D'autre part, il ne semble pas que l'on soit en droit de parler de véronalisme chronique, et nous nous contenterons de signaler les petits signes du barbiturisme, prémonitoires du coma.

Période prodromique. — La léthargie barbiturique apparaît environ vingt-cinq à trente minutes après la prise du médicament ; elle est précédée par une période prodromique, de très courte durée, au cours de laquelle l'intoxiqué éprouve des

vertiges, titube, se plaint de nausées, s'agite et parfois présente un véritable état ébriex. Nous avons vu précédemment que le véronalisme léger s'arrête à ce stade d'ébriété et n'est pas suivi de la phase léthargique. L'une de nos observations (VII), concernant une jeune femme de 25 ans, relate, après cette courte phase prodromique, une fugue, qui dura une demi-heure environ, dans les rues de Paris. Au bout de ce temps, elle tomba en léthargie et un médecin appelé put néanmoins obtenir d'elle quelques paroles ; elle prononça les mots de « véronal » et de « Dial » qui permirent de l'envoyer à l'Hôtel-Dieu, avec un diagnostic précis. Ce fait rappelle ceux qui ont été décrits, en Autriche, par Kraft-Ebing, sous le nom de *Schlafrsucht* ou *fumée du sommeil* qui comportent, dans leur étiologie, l'intervention des médicaments hypnotiques, ainsi qu'y insistait le professeur E. Dupré.

Le vomissement est un phénomène exceptionnel au cours de cette période. Quand il se produit, il provoque le rejet d'une quantité minime de toxique que l'on peut aisément déceler par les réactifs habituels du véronal (1).

Les différents degrés du coma. — Lorsque la quantité prise d'un coup est suffisante, le sujet entre dans un sommeil profond s'accompagnant de modifications de la respiration et de la circulation. Ainsi qu'on l'observe communément, dans toutes les intoxications aiguës, d'origine externe, c'est soit un coma léger, soit un coma profond, soit encore le véritable carus, décrit par les anciens auteurs ; d'autres fois enfin, c'est le tableau du coma vigil, avec ses phases de sommeil calme alternant avec des périodes de délire et d'agitation.

La grande rapidité d'apparition du coma barbiturique est l'un des caractères évolutifs de cette intoxication les plus constants et, observé directement, ce signe est susceptible d'acquérir une réelle valeur diagnostique.

1. Nous n'avons constaté le vomissement qu'une seule fois au cours du barbiturisme ; il figure dans notre observation VI et survint huit heures après l'ingestion du toxique ; le liquide gastrique renfermait 3 centigrammes de véronal pour 65 centimètres cubes.

Dans le *coma véronalique léger*, le malade est étendu sans mouvements, ses facultés psychiques sont suspendues ; mais, les excitations sont capables de déterminer le réveil ainsi que quelques réponses balbutiées, plus ou moins cohérentes, contenant quelquefois un aveu. L'excitation douloureuse provoque des plaintes et des mouvements réflexes ou partiellement volontaires. L'analogie est frappante entre la léthargie du barbiturisme et celle de l'encéphalite épidémique. Nous retrouverons d'ailleurs plus loin, d'autres caractères communs à ces deux affections.

Au cours du *coma véronalique profond*, la résolution musculaire est totale ; les membres absolument inertes ; tous les réflexes sont abolis ; les sensibilités tactile et sensorielle sont supprimées. Nul stimulant, même violent, n'est suffisant à tirer le malade de sa léthargie ; la respiration est lente et profonde, très souvent stertoreuse (on observe, en effet, au cours de ce coma, une légère expectoration muqueuse qui conditionne le stertor). Les modifications circulatoires sont minimales, le pouls demeure régulier, plus ou moins affaibli, parfois un peu accéléré ; la déglutition est difficile en raison de l'inertie des muscles du pharynx et l'on est obligé de recourir à l'alimentation artificielle. Les troubles sphinctériens : incontinence ou rétention, sont de règle. En dehors de toute complication pulmonaire s'installe souvent une fièvre légère, rarement l'hyperthermie, qui évolue parallèlement au coma. Les pupilles sont presque toujours en mydriase et le réflexe irien d'accommodation à la lumière est paresseux ou supprimé. On relève, en outre, les signes suivants, doués d'une certaine valeur diagnostique : hypersécrétion salivaire, sueurs profuses, convulsions cloniques (Hald) ou toniques, parfois d'allure tétanique, voire même épileptique, surgissant au début ou au décours du coma ; la pâleur ou, au contraire, l'aspect congestionné des traits, etc... ; enfin la disparition du réflexe cornéen et des réflexes abdominaux.

Dans les cas graves, on observe un coma très profond ; le *carus*, avec soubresauts des tendons et quelquefois carphologie. Ici encore la sensibilité est abolie à tous les modes, l'inertie intellectuelle et musculaire est totale, tous les réflexes sont

supprimés ; mais, ce sont surtout les troubles sérieux : circulatoires et respiratoires, qui caractérisent le *carus barbiturique*, le pouls devient petit, fréquent, filant, à peine perceptible, traduisant un état grave de défaillance cardiaque ; la respiration est plus profonde, plus lente, plus stertoreuse ; certaines fois s'installe le rythme de Cheyne-Stokes, symptôme qui assombrit beaucoup le pronostic. Dans le *carus*, on constate plus fréquemment le myosis que la mydriase et, nous pensons, que l'état des pupilles n'est pas sous la dépendance directe de la nature de l'empoisonnement, comme dans l'intoxication par la belladone et par l'opium ; mais, qu'il traduit simplement l'intensité et la gravité du coma.

Troubles mentaux. — Quelques observations de véronalisme aigu relatent l'existence de périodes léthargiques calmes à prédominance diurne, alternant avec des épisodes délirants, surtout nocturnes (1), d'ordre confusionnel, avec agitation ataxo-adynamique, onirisme hallucinatoire et anxieux, réalisant le tableau classique, connu sous le nom de *coma vigil*. Ce délire confusionnel a suscité quelques travaux, parmi lesquels il convient de citer, particulièrement, celui de Logre et celui de Schneider. Mac Léod a décrit le *délire marmottant* et Cole, le *délire à voix basse*, symptomatiques de véronalisme subaigu et qui ne sont que des modalités atténuées du délire de rêve. Nous donnerons, plus loin, un exemple personnel d'onirisme, hallucinatoire et anxieux, provoqué par l'ingestion d'une dose massive d'un uréide.

Chez une femme qui avait absorbé régulièrement, et, pendant longtemps, de fortes doses de véronal-sodique (Médinal), Hans Laehr, en 1912, suivit l'évolution d'un délire aigu, avec hallucinations visuelles et auditives, ressemblant parfaitement à la psychose alcoolique. Il a publié cette belle et longue observation avec un commentaire détaillé.

La confusion mentale constitue, avec l'oligurie décrite par H. Kress, les deux grands signes prémonitoires du coma véro-

1. « C'est au cours de la période hypnagogique, qui précède le sommeil, que se manifestent, avec prédilection, les troubles délirants d'ordre confusionnel » E. Dupré, *Leçons de sainte Anne*, 1920).

nalique ; on les observe chez les individus qui absorbent chaque jour des doses exagérées d'hypnotiques et leur constatation exige la suspension, immédiate et définitive, du médicament ainsi que la surveillance attentive de la fonction hépato-rénale.

La marche du coma barbiturique, quel que soit son degré ou sa forme clinique, est continue. Lorsque l'évolution est favorable, la reprise de la connaissance est lente, mais progressive ; dans les cas mortels, la paralysie des muscles respiratoires s'accroît, les complications pulmonaires et la défaillance cardiaque demeurent irréductibles et le malade succombe en plein coma. La durée du sopor barbiturique varie de trois heures à six jours ; dans l'empoisonnement fatal, cité par Macléan, il fut de neuf jours ; il est de deux à trois jours en moyenne, mais sa persistance au delà de ces délais, n'est pas incompatible avec la possibilité d'une terminaison heureuse.

Troubles de la parole. — Dans son mémoire sur le *psychodiagnostic des états toxi-infectieux*, Logre consacre un chapitre important à la description des troubles de la parole que l'on peut constater au cours du véronalisme : *dysarthrie avec crispation très spéciale de la commissure des lèvres, dysarthrie paréto-spasmodique* rappelant d'assez près la « dysarthrie trémulante et trépidante de la paralysie générale » et se distinguant bien cependant de la « dysarthrie ataxo-adiynamique de la fièvre typhoïde ».

Avec lui, nous avons observé un cas d'intoxication subaiguë par la diallylmalonylurée chez une femme âgée et insomniaque, qui absorbait chaque soir, depuis plusieurs mois, quatre ou cinq comprimés de 10 centigrammes. Elle entra progressivement dans un état d'obtusion : elle comprenait difficilement les paroles et faisait répéter plusieurs fois les phrases qu'on lui adressait. En outre, incertitude des gestes, difficulté pour monter les escaliers, attitude chancelante ; enfin, accentuation de tics très anciens. Elle présentait aussi de la dymnésie et des troubles de la parole : dysarthrie avec crispation de la commissure labiale.

Dès que l'hypnotique fut supprimé, ces troubles disparurent

rapidement, en quelques jours. Mais, cette femme, s'étant adonnée de nouveau à son hypnotique préféré, dont elle reprenait les mêmes doses, répétées régulièrement, fut reprise des mêmes troubles intellectuels et dysarthriques. Nous avons assisté à deux ou trois récides de cette intoxication subaiguë, à plusieurs mois d'intervalle, dont le tableau rappelait un peu celui du ramollissement cérébral.

Nous avons encore suivi l'évolution d'un autre cas de barbiturisme, chez un mélancolique anxieux, âgé de 65 ans qui, dans une sorte de raptus, absorba une dizaine de tablettes de luminal à 0 gr. 30. Il tomba peu après dans un sommeil profond dont il n'était pas possible de le tirer. Il dormit durant trente-six heures. Au sortir de sa léthargie, il ne répondait que très difficilement aux questions que nous lui posions ; sa parole était lente et pâteuse et il présentait cette même dysarthrie, avec spasme labial, que nous avons étudiée chez la malade précédente. Dans son obtusion, il ne distinguait plus nettement les personnes de son entourage et nous appelait « mon collègue ». Pendant les heures consécutives, il se plaignait amèrement d'éprouver une réelle aphasie de compréhension. Les troubles dysgraphiques étaient superposables aux troubles dysarthriques. Cette intoxication évolua en quarante-huit heures ; elle aboutit à la guérison complète. Du point de vue urinaire, nous n'avons trouvé que l'oligurie, sans albuminurie.

* * *

En dehors de cet ensemble de signes qui traduisent l'imprégnation toxique des centres nerveux, on peut observer quelques symptômes relevant de l'action du médicament sur les autres appareils.

Symptômes urinaires. — C'est la fonction hépato-rénale qui, avec le système nerveux, est atteinte le plus gravement par les dérivés de l'acide barbiturique. Toutes les observations comportent, en effet, des troubles urinaires, d'ailleurs très variables, souvent opposés, parmi lesquels l'anurie et surtout l'oligurie,

occupent la place prépondérante. Selon H. Kress, ce dernier signe serait excellent et permettrait de faire le diagnostic précoce de véronalisme subaigu et latent. Cependant, la polyurie a été signalée par Sowden et par Walker ; la glycosurie par Neumann ; l'albuminurie et la cylindrurie par Klaussner ; enfin, l'hématoporphyrinurie a été trouvée, dans quelques cas, très graves, par Mary E. Martin, puis par Maclean. Il faut se rappeler toutefois, avant d'interpréter ce dernier syndrome urinaire, les recherches de Garrod et Hopkins qui ont reconnu la présence d'hématoporphyrine dans l'urine de vingt sujets adultes et bien portants. Ce syndrome appartient d'ailleurs davantage à l'intoxication aiguë par les hypnotiques cétoniques : sulfonal, trional, tétronal.

Mais, ce sont essentiellement les signes urinaires qui marquent l'atteinte de la fonction hépatique, que l'on retrouve, avec la plus grande fréquence, au cours de l'intoxication aiguë par les dérivés de la malonylurée. La présence des pigments et des sels biliaires dans les urines, est un signe que nous avons noté très souvent, dans nos recherches bibliographiques et que nous avons personnellement observé. Pic (de Lyon) et ses élèves, Labougle et Pénard, dans leurs thèses, ont d'ailleurs bien insisté sur les lésions hépatiques, contre-indication formelle de l'emploi des uréides. Plus récemment, Aug. Maître puis nous-même, avons rappelé l'attention sur ce point particulier (1).

Dans une observation, nous avons relevé, outre les signes urinaires marquant l'atteinte de la fonction hépato-rénale (présence de sels et de pigments biliaires, etc...), une *élévation du taux normal de l'urée sanguine*. Il semble bien que l'action élective du véronal sur la cellule hépatique justifie l'emploi de ce médicament à titre d'épreuve fonctionnelle du foie. Cependant, une telle exploration ne saurait être considérée comme vraiment inoffensive, que sur les sujets sains, c'est-à-dire dans les cas où elle est à peu près inutile. Notre observation IV est

1. Toutes les intoxications réagissent plus ou moins violemment sur la fonction hépato-rénale. Cependant les dérivés de l'acide barbiturique se montrent particulièrement dangereux chez les sujets porteurs de lésions hépatiques. Cela tient, vraisemblablement, à la présence de l'urée dans la constitution chimique de ces produits.

composée toute entière des troubles fâcheux que déterminent les dérivés de la malonylurée chez les sujets porteurs de lésions hépatiques graves.

Signes oculaires. — Du point de vue ophtalmologique, le *nystagmus*, consigné par Sowden en 1910, chez un sujet qui guérit complètement malgré l'absorption, en une seule fois, d'une dose de 100 grains (6 gr.) de diéthylmalonylurée : puis par Fremel et Herschmann en 1921, bien que rarement décrit (1), constitue cependant un excellent signe de barbiturisme subaigu et peut s'observer en outre au décours du coma barbiturique, lors de la reprise de la connaissance.

La *diplopie*, figure dans une très belle observation de Hassin et Wien : chez une femme qui s'intoxiqua à plusieurs reprises par le véronal, les auteurs ont constaté, à chaque récurrence, le même syndrome ophtalmoplégique, en tous points semblable à celui que réalise l'encéphalite épidémique. Nous avons personnellement suivi l'évolution complète d'un coma véronalique au décours duquel nous pûmes constater une *ophtalmoplégie externe nucléaire subaiguë et fugace*, sans dyschromatopsie et qui fut très marquée, pendant trente-six heures. Il s'agissait d'une diplopie croisée, avec moindre mobilité des globes oculaires et mouvements spontanés et correctifs de la tête. A cette diplopie s'associait le ptosis léger et bilatéral. Mlle Sentis et Rimbaud ont publié le cas d'une femme de 47 ans, hystérique avérée qui, ayant absorbé 2 gr. 50 de diéthylmalonylurée, tomba dans une léthargie, simulant à s'y méprendre, celle de l'encéphalite épidémique : les auteurs de Montpellier, méconnaissant l'origine toxique possible de la diplopie, l'ont mise à tort, croyons-nous, sur le compte de contractures myoplastiques. Dépourvu de cette interprétation pathogénique, ce document reposant sur une observation clinique excellente, est une contribution importante à l'étude de l'ophtalmoplégie externe au cours du barbiturisme.

Ainsi, l'ophtalmoplégie, au cours de l'empoisonnement par

1. Cependant, dans un récent article, en 1923, Irving J. Sands, insiste sur le nystagmus vertical et latéral, symptomatique du véronalisme.

les dérivés de l'acide barbiturique, est établie par trois observations très complètes et démonstratives, que nous reproduirons plus loin. Ajoutons encore que, Grandclément (de Lyon), en 1910, rapporta le cas d'une femme de 47 ans qui, après avoir absorbé, chaque soir, pendant quinze jours, un cachet de 0 gr. 50 de véronal, présenta des troubles de l'ouïe et de la vue ; ces derniers caractérisés principalement par de la diplopie, voire même de la polyopie. Au vingt-septième jour de ce traitement, elle s'endormit pour soixante-douze heures. Enfin, Stein (de Saas) observa, en 1920, la diplopie chez un sujet qui prenait chaque jour 0 gr. 30 de Luminal.

Ces documents cliniques concernant les troubles ophtalmoplégiques constatables chez les sujets qui ont tenté de s'empoisonner par les dérivés de l'acide barbiturique, au décours du coma, ou chez ceux qui se sont soumis à une médication hypnogène trop prolongée, présentent, outre l'intérêt diagnostique que nous aurons l'occasion de signaler, un intérêt doctrinal ; car ils fournissent la meilleure démonstration de la grande valeur thérapeutique de ces médicaments. Ces troubles oculaires sont, en effet, en tous points semblables à ceux que les physiologues ont décrits sous le nom de *dissociation des réflexes oculaires* dans le sommeil spontané.

Les associations fonctionnelles (réflexes d'accommodation et surtout de convergence) si précises à l'état de veille, se dissolvent pendant le sommeil, au cours duquel les deux yeux prennent des positions libres et indéterminées.

« On peut en faire la preuve sur soi-même, écrit J.-P. Morat, dans son *Traité de Physiologie : Fonctions de relation*, p. 308, au moyen des images persistantes, lorsque les paupières deviennent lourdes et que le sommeil est près de commencer. Ces images projetées sur un plan quelconque qui se trouve devant les yeux, se montrent en double (diplopie par défaut de convergence), se surmontent parfois, ou s'inclinent de quantités différentes, prennent en un mot les unes par rapport aux autres, des positions variées qui indiquent que les yeux deviennent alors libres d'exécuter individuellement toutes les rotations. »

Etat des pupilles. — Afin d'indiquer plus nettement, la *variabilité de l'état des pupilles* dans l'empoisonnement par le véronal, nous consignons dans le tableau ci-dessous, le résultat de nos recherches bibliographiques :

DOSES	ÉVOLUTION	ÉTAT DES PUPILLES	AUTEURS	ANNÉES
9 gr.	Guérison	Mydriase.	Hald.	1904
4 gr. 50	—	Myosis.	Masay et Drappier.	1904
	Mort	Mydriase.	Morchen.	1905
1 gr.	—	Myosis extrême.	Alter.	1905
6 gr. 30	—	Mydriase légère.	Davies.	1909
	Guérison	Mydriase.	H. (W.-M.).	1910
7 gr. 50	—	Myosis.	Alexander.	1913
2 gr. 10	—	Pupilles normales.	Dick.	1914
7 gr. 50	—	Pupilles demi-dilatées.	Munro.	1914
6 gr.	—	Pupilles normales.	Souper.	1914
	Mort	Myosis puis mydriase.	Russel et Parker.	1914
5 à 6 gr.	—	Mydriase.	Le Roy des Barres.	1918
11 gr.	Guérison.	Pupilles normales.	Renouf.	1919
8 gr. 70	—	Mydriase légère.	MacLeod.	1920
10 gr.	—	Myosis.	Fleischer.	1920
7 gr. 50	—	Myosis.	Vergely.	1921
9 gr. 50	—	Mydriase légère.	Bloch et Deglaude.	1922
24 gr.	—	Mydriase.	Tardieu et Camps.	1924

Ainsi peut-on illustrer la variabilité de ces signes pupillaires, doués d'une faible valeur diagnostique. Personnellement, nous pensons que le myosis existe dans les cas de coma léger, comme dans le sommeil normal ; que la mydriase accompagne les comas moyens, à évolution plutôt favorable, tandis que le myosis se manifeste, de préférence, dans les cas de coma très profond ou de carus. En un mot, l'état des pupilles ne présente aucun caractère très spécifique dans le véronalisme, il paraît être simplement fonction de la gravité et de l'intensité de l'état comateux ; et ce n'est qu'un très faible élément d'appréciation pronostique.

Exanthèmes. — Au cours du véronalisme aigu, ou subaigu, ainsi d'ailleurs que dans les intoxications par les autres dérivés de l'acide barbiturique : plényléthylmalonylurée, etc., apparaissent fréquemment des *exanthèmes* qui ont été l'objet d'un assez grand nombre de travaux. Cependant, dans les cinq cas

que nous avons observés personnellement, nous n'avons relevé qu'un seul exanthème érythémateux.

Il s'agit d'un érythème polymorphe, *toujours prurigineux*, souvent symétrique, à siège variable : thorax (cas de P.-G. Woolley), prépuce et scrotum (cas de J. Zeisler et auto-observation de Klausner), etc., à types : morbilliforme (cas de Kuhn), pemphigoïde (cas de Hald), simulant le rash, ou scarlatiniforme, bulleux (cas de Pernet), urticarien, etc., et se terminant par une lente desquamation.

Il semble bien que l'importance de la dose ingérée joue un certain rôle dans le déterminisme de ces accidents cutanés ; seules les faibles doses, ne dépassant pas 2 gr. 50, déclare Steinitz, se rencontrent dans les cas publiés. Davids et Hermann, cités par Vallon et Bessière, étudiaient chez une malade qui avait absorbé 1 gramme de véronal, outre l'irrégularité du pouls, une rougeur étendue à la poitrine, aux avant-bras et aux mains, qui se dissipait sous la pression ; elle disparut lentement et fut remplacée, le dixième jour, par une desquamation cutanée intense localisée plus spécialement aux mains et aux pieds.

Kuhn signale, chez une de ses clientes, à la suite de l'administration du véronal, une fièvre assez élevée, de la sécheresse de la bouche et surtout un exanthème morbilliforme siégeant à la face, s'étendant à la poitrine et aux membres supérieurs.

Enfin, très récemment, Lespine (de Bruxelles) a présenté à la Société belge de Dermatologie, une femme de 58 ans, ne répondant que difficilement et avec lenteur aux questions qui lui étaient posées. A la paume des mains, siégeait un érythème généralisé, symétrique, rouge, très violacé, parsemé de vagues infiltrations papuleuses, sans œdème, remontant jusqu'aux poignets et s'accompagnant d'asphyxie locale, sans refroidissement ni hyperidrose. De semblables lésions siégeaient aux pieds. A l'angle de la mâchoire, à gauche, légère infiltration et nappe d'une teinte rouge-vif, nettement limitée. Sur l'omoplate droite, une croûte rocheuse ostracée, brun verdâtre, de 3 centimètres de diamètre, rappelait l'aspect de ces syphilides tertiaires anciennes (rupia des anciens auteurs).

Sur l'ensemble de la peau, d'aspect très sénile, se distinguait

une desquamation ichtyosique légère. Enfin, dernier symptôme (constant dans les accidents cutanés du barbiturisme), prurit généralisé, diurne et nocturne.

Cet état durait depuis trois ans. Depuis trois ans et demi également, cette femme prenait chaque soir du véronal. Après la suppression de l'hypnotique, les symptômes cutanés disparurent en moins d'une semaine. Cette observation, extrêmement instructive, relate, en outre, l'urobilinurie.

Les troubles cutanés sont aussi fréquents avec l'emploi de la phényléthylmalonylurée, même à dose thérapeutique; Hermann, en 1923, a décrit un cas d'exanthème par le luminal. Nous même (obs. VII) venons d'observer un exanthème érythémateux survenu au second jour d'une intoxication aiguë et volontaire par l'ingestion de 2 gr. 40 de diallylmalonylurée.

Paralysies. — Dans un travail intéressant, Stewart Mc Naughton relate, en 1910, deux cas d'intoxication subaiguë par l'acide diéthylbarbiturique, observés à quelques mois d'intervalle et s'étant exprimés cliniquement par l'hémiplégie, brusque mais transitoire, qui guérit en quelques jours, après la suppression de l'hypnagogue. Le premier concernait un dément sénile; le second, une femme de 45 ans, atteinte d'insomnie chronique banale.

Il convient d'ajouter que ces deux observations sont demeurées isolées jusqu'à présent.

Marche et terminaison. — La guérison est la fin habituelle du véronalisme aigu, toutefois deux sortes de complications peuvent survenir, que nous avons eu l'occasion de signaler antérieurement : cardio-vasculaires et broncho-pulmonaires. Au poumon, on note, dans les cas graves, soit la simple congestion hypostatique, avec légère fièvre, soit plutôt l'œdème infectieux et, parfois même, un syndrome pneumonique avec hyperthermie et asphyxie secondaire. Dans le cas publié par Maclean la mort survint par néphrite aiguë hémorragique.

Il n'existe pas, à proprement parler, de séquelles véritables de l'empoisonnement aigu par le véronal; cependant, même

après la disparition complète du médicament dans l'urine, persiste toujours un syndrome asthénique, plus ou moins tenace et qui disparaît complètement, en quelques semaines. Il se traduit par l'asthénie neuropsychique, sous toutes ses formes : inhibition intellectuelle, lenteur idéative, etc., et surtout, dans le domaine physique, par l'amyosthénie, l'asthénopie accommodative, l'asthénie génitale et les courbatures douloureuses, échelonnées sur toute la hauteur du système nerveux.

CARACTÉRISATION CHIMIQUE ET MICROSCOPIQUE DES DIFFÉRENTS DÉRIVÉS DE LA MALONYLURÉE DIAGNOSTIC POSITIF DU BARBITURISME

Lorsque l'on se trouve en présence d'un sujet tombé brusquement dans le coma et, d'une manière plus générale, chaque fois que l'on soupçonne l'existence d'une intoxication aiguë d'origine externe, il convient de penser au barbiturisme qui n'est pas d'observation exceptionnelle. La recherche qualitative et, s'il y a lieu, le dosage de l'hypnagogue dans l'urine, dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien permet, dans les cas douteux de se prononcer avec certitude.

Il existe une simple réaction de coloration, mentionnée par le Codex et préconisée par A. Tagliarni, utilisable au lit du malade, qui met en évidence la présence du véronal, en abondance, dans l'urine : au contact d'une urine renfermant du véronal, une solution de nitrate de mercure donne un précipité blanc laiteux. Mais, cette réaction est rarement suffisante car, en pratique, elle ne donne que des résultats incertains dans les cas où le véronal n'est pas en grande quantité, dans l'urine ainsi analysée.

E. Fischer et von Mering, qui ont réalisé la synthèse du véronal, ont également précisé le procédé suivant, susceptible d'être employé pour la caractérisation chimique de l'hypnotique dans l'urine :

« Sous une pression de 20 à 30 millimètres, on évapore, au quinzième de son volume, le liquide contenant du véronal en solution ; on le soumet à l'action répétée de l'éther. Après évaporation de ce dissolvant, on obtient un résidu coloré que l'on purifie par cristallisation dans l'eau chaude, en présence du noir

animal. Refroidissement à 0 degré de la liqueur aqueuse ; on obtient alors un dépôt de cristaux incolores, de saveur amère, fusible à 190 degrés, présentant en un mot, tous les caractères des cristaux de diéthylmalonylurée, dont le plus utile à rechercher est incontestablement leur aspect microscopique. » En effet, au microscope, on peut distinguer avec certitude les cristaux de véronal, qui sont clinorhombiques, de ceux du sulfonal, par exemple, qui sont orthorhombiques.

Molle et Kleist, dès 1904, ont décrit une technique de caractérisation qualitative et quantitative du véronal :

« Additionner l'urine à examiner d'une solution d'acétate de plomb jusqu'à ce qu'il ne se produise plus de précipité. Filtrer et laver soigneusement. Saturer le filtrat avec l'hydrogène sulfuré et le séparer ensuite du sulfure de plomb. Laver ensuite et éliminer l'hydrogène sulfuré restant dans le filtrat, à l'aide d'une chasse d'air.

« La liqueur, étendue de son volume d'eau, est ensuite chauffée en présence de noir animal. Après une nouvelle filtration, on lave avec de l'eau distillée et chaude, on évapore au bain-marie (60°) jusqu'à réduction du volume de l'urine au sixième environ.

« Saturer alors la liqueur refroidie avec du chlorure de sodium ; agiter à trois reprises avec un égal volume d'éther. L'extrait éthéré et filtré est évaporé dans un récipient taré, dans un dessiccateur par le vide, à la température ordinaire. »

Cette méthode permet de recueillir 90 o/o du véronal contenu dans l'urine examinée. Le dernier temps de cette longue technique est le suivant : « Ajouter à 2 centimètres cubes de la solution froide saturée du produit extrait, deux gouttes d'acide nitrique et quelques gouttes du réactif de Millon. Il se forme un précipité blanc gélatineux, soluble dans un excès de réactif et caractéristique de l'acide diéthylbarbiturique. »

Frerichs préconise la réaction suivante, d'application plus facile : « Ajouter, à une solution de diéthylmalonylurée, quelques gouttes d'une solution de chlorure mercurique et une goutte d'hydrate de soude : on obtient ainsi un précipité blanc. »

Nous ne pouvons pas entrer ici dans le détail des innom-

brables travaux de chimistes, relatifs à cette importante question qui a été traitée d'ailleurs, surtout à des points de vue pharmaceutique et toxicologique, notamment par Jorissen.

Cet auteur a décrit une réaction capitale :

« Si l'on traite 0 gr. 20 de véronal par 3 grammes de potasse en fusion, il se dégage de l'ammoniaque facile à caractériser. Après dissolution dans l'eau du produit de la réaction, la solution obtenue, acidifiée par l'acide sulfurique dilué, dégage de l'anhydride carbonique et l'on perçoit une odeur d'acides gras volatils. »

Ainsi que l'écrit René Fabre, plusieurs variantes ont été apportées à cette réaction : « elles se ramènent toutes à la mise en évidence de l'azote dans la molécule du véronal, ainsi qu'à la diagnose des acides gras volatils provenant de l'oxydation de celle-ci (W. Macadie). »

Le Codex (1908), indique une technique simplifiée :

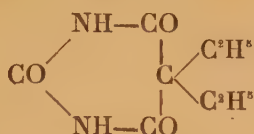
« Sous l'action des alcalis à l'ébullition, le véronal émet des vapeurs à odeur d'ammoniaque, bleuissant le papier de tournesol rouge. »

Van Itallie et E. Van der Ween, poursuivant les recherches de Tagliarni, précisèrent le mode de caractérisation du véronal, de la phényléthylmalonylurée, et du proponal à l'aide de diverses réactions microchimiques, en étudiant les précipités que donnent les différents dérivés de l'acide barbiturique, en se combinant au thallium ou à l'argent. La combinaison argentique du véronal, par exemple, se précipite en un dépôt blanc, qui, par recristallisation dans l'eau, se montre formé de cristaux très nets, incolores et biréfringents (1).

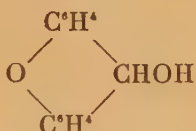
Nous empruntons à René Fabre, l'auteur du dernier travail publié en France sur cette importante question, les phrases suivantes dans lesquelles il a excellemment résumé ses travaux personnels ainsi que ceux de Van Itallie et Van der Ween et de leurs continuateurs B. Fosse et Adriani :

1. L'intérêt de ce mode de caractérisation réside dans ce fait qu'il suffit à identifier le toxique même quand il n'en existe que quelques milligrammes dans le liquide suspect. La réaction se pratique dans un verre de montre.

« La formation facile des dérivés métalliques du véronal se comprend aisément par l'examen de sa formule :



« Les atomes d'hydrogène des groupes (NH) placés entre deux carbonyles sont facilement substituables par des métaux monovalents (Ag, Na, Tl) ce qui explique, en particulier, la solubilité du véronal dans les solutions alcalines. Dès lors on pouvait penser que ces atomes d'hydrogène entreraient en réaction avec des oxhydrides très mobiles, tels que celui du xanthydrol, /



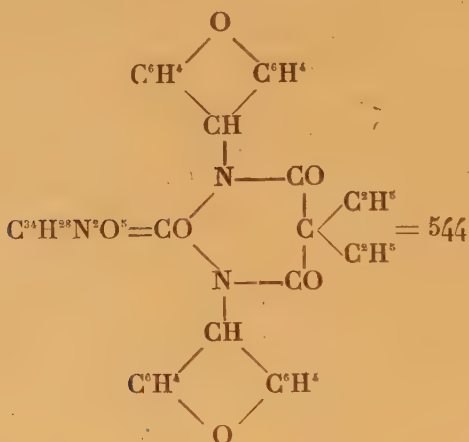
afin de permettre la formation d'un dérivé xanthylé, avec élimination d'une molécule d'eau. De telles combinaisons xanthylées ont été effectuées par R. Fosse et ses élèves, par Adriani et par nous-même, dans différentes séries de la chimie organique. L'expérience suivante a permis de vérifier notre hypothèse et le produit de condensation du xanthydrol et du véronal s'obtient aisément en liqueur acétique :

« Une solution de 1 gramme de véronal dans 10 centimètres cubes d'acide acétique est additionnée de 2 grammes de xanthydrol ; le mélange est porté à l'ébullition quelques instants. Pendant le refroidissement, il se forme dans la solution un précipité alcalin de plus en plus abondant. Après quelques heures, celui-ci est essoré et lavé à l'alcool bouillant afin d'éliminer le véronal et le xanthydrol qui pourraient le souiller. Par recristallisation dans le benzène, il apparaît constitué de petits cristaux prismatiques, incolores, dont le point de fusion instantané, au bloc de Maquenne, est de 245 degrés-256 à degrés. Ces cristaux sont solubles aisément dans le benzène et les hydrocarbures

aromatiques, légèrement solubles à chaud, dans l'acide acétique et l'alcool à 95 degrés. »

Et plus loin :

« Le produit obtenu dans la condensation du véronal et du xanthidrol, en milieu acétique, présente la composition d'un dérivé dixanthylé, répondant à la formule :



« Le mode de formation de ce composé rappelant celui de la dixanthylurée, on aurait pu espérer obtenir une séparation quantitative du véronal, à l'état dixanthylvéronal ; il n'en est rien, en raison de la faible solubilité de celui-ci dans l'acide acétique, qui sert d'agent de condensation dans cette réaction.

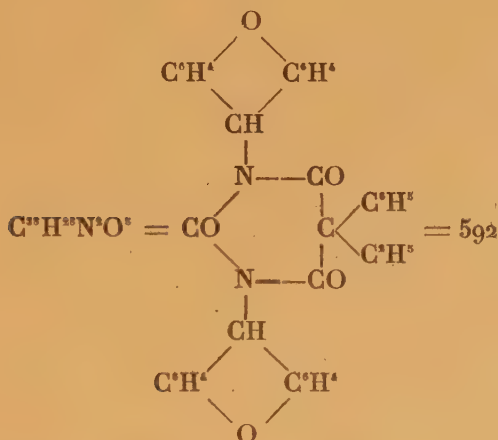
« La production de ce dérivé xanthylé est facile à réaliser, même avec des quantités de véronal de l'ordre du centigramme, et, en raison du poids moléculaire élevé du composé obtenu, le précipité est assez important, pour que l'on puisse en déterminer le point de fusion, après l'avoir séparé avec précaution et lavé à plusieurs reprises à l'alcool bouillant.

« Les hypnotiques de cette série nous ont donné des dérivés dixanthylés par une réaction en tous points semblable.

« La phényléthylmalonylurée (Gardénal, Luminal), se condense en liqueur acétique, avec le xanthidrol dans les mêmes conditions opératoires que le véronal, en faisant agir sur une molécule de Gardénal, dissout dans dix parties d'acide acétique, deux molécules de xanthidrol. Le dérivé xanthylé obtenu,

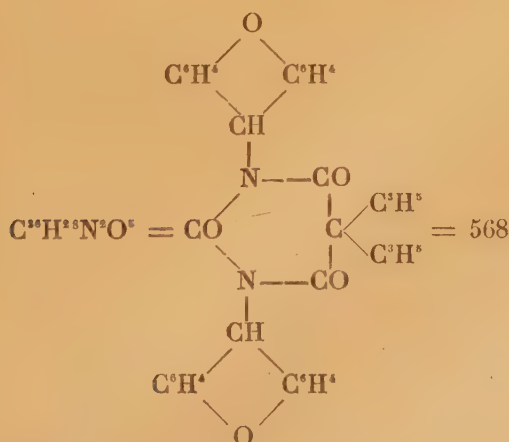
recristallisé dans le benzène à l'ébullition, est constitué de cristaux incolores, fondant à 218-219 degrés.

« Le dérivé dixanthylé ainsi obtenu, correspond à la formule suivante :



« La diallylmalonylurée (Dial) fournit de même un dérivé dixanthylé ; présentant les mêmes caractères de solubilité et fondant à 242-243 degrés.

« La formule du dérivé dixanthylé de la diallylmalonylurée est donc :



La réaction de Fabre reposant sur la formation de composés dixanthylés des différents hypnagogues de la série des bar-

biturates, réaction simple, rapide et certaine, ne se produit pas avec les hypnotiques qui ne dérivent pas de la malonylurée

Cette technique permet le diagnostic différentiel chimique de la phényléthylmalonylurée (Gardénal, Luminal) et de la diallylmalonylurée (Dial). Ces deux corps dont les points de fusion sont très voisins (171-172°), donnent, en effet, des dérivés xanthylés, dont les points de fusion sont beaucoup mieux séparés et se chiffrent, selon l'auteur, à 218-219 degrés et 242-243 degrés.

Il s'agit donc là d'une méthode récente, extrêmement précise, susceptible de confirmer un diagnostic clinique parfois hésitant. Ajoutons que le nombre de cas d'intoxication aiguë par les dérivés de la malonylurée autres que le véronal, est en progression croissante depuis quelques mois.

Voici enfin le procédé pratique utilisé par Bloch et Deglaude, pour mettre en évidence la présence du véronal non seulement dans l'urine, mais encore dans le sang et le liquide céphalo-rachidien.

Acidifier, par l'acide acétique, 100 centimètres cubes d'urine et déféquer avec une solution de chlorure de calcium ; après addition d'une petite quantité d'acide chlorhydrique, on épuise le liquide avec de l'éther et l'on obtient, par évaporation, un résidu cristallin, insoluble dans l'eau, mais très soluble dans la soude étendue. Traitée légèrement par l'acide chlorhydrique cette solution alcaline laisse déposer des cristaux que l'examen microscopique permet d'identifier et qui, mis en présence de la soude donnent un dégagement d'ammoniaque.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET DIAGNOSTIC « POST-MORTEM » DU BARBITURISME

L'intoxication aiguë par les dérivés de la malonylurée ne comporte pas d'anatomie pathologique qui soit, à proprement parler, spécifique. Les quelques cas de mort chez l'homme, qui ont été suivis d'autopsie, ont révélé les lésions banales suivantes : congestion plus ou moins marquée de la muqueuse gastrique et intestinale avec piqueté hémorragique ; œdème pulmonaire ; prédominant aux bases ; œdème de la pie-mère et congestion des circonvolutions du cerveau, du bulbe et du cer-velet ; cœur le plus souvent dilaté.

Ces lésions ne permettent pas d'établir un diagnostic rétrospectif et dans les cas où se posent des questions médico-légales seules, les recherches toxicologiques, sont d'un réel secours. Elles ont été étudiées, d'un point de vue pratique, surtout par les auteurs anglais ; le travail de René Fabre leur apporte une solution beaucoup plus scientifique et rigoureuse. Voici comment s'exprime cet auteur : « le mode opératoire, qui nous a donné les meilleurs résultats, pour l'extraction du véronal des viscères, est le suivant : 100 à 150 grammes d'organes, convenablement divisés, sont traités à la température du bain-marie, pendant trois heures, par 500 centimètres cubes d'alcool à 95 degrés, additionné de 5 grammes d'acide tartrique. Après refroidissement, la liqueur alcoolique est filtrée et concentrée par distillation ; le résidu est repris à 50 centimètres cubes d'eau distillée et la solution légèrement alcalinisée, est agitée à plusieurs reprises avec de l'éther, afin d'éliminer les matières grasses. La liqueur acidifiée au moyen d'acide sulfurique dilué, est traitée à nouveau, à trois reprises, par l'éther. Le véronal

passé dans ce solvant, et la solution éthérée est évaporée. L'extrait obtenu est encore souillé d'impuretés et il n'apparaît pas cristallin. Pour le purifier, il suffit de le dissoudre dans l'eau et de maintenir la solution aqueuse au bain-marie, une demi-heure, en présence d'un peu de noir animal. Par filtration, la liqueur sensiblement incolore, abandonnée, après concentration et par refroidissement, un produit cristallisé, en général légèrement coloré en jaune et dont la pureté n'est suffisante, pour obtenir un point de fusion exact, qu'après plusieurs recristallisations dans l'eau. »

L'identification du produit isolé se fait par la détermination du point de fusion, par la réaction au nitrate de mercure et par la réaction indiquée par Van Italic et Van der Ween, au nitrate d'argent ammoniacal ; enfin, le procédé de caractérisation microchimique inauguré par Fabre, à l'aide des dérivés xanthylés, est la technique la plus rigoureuse de caractérisation en toxicologie.

DIAGNOSTIC CLINIQUE

L'intoxication aiguë par les dérivés de l'acide barbiturique réalise la symptomatologie habituelle des comas d'origine externe ; c'est dire qu'elle ne comporte aucun élément qui soit réellement pathognomonique (1). En effet, ainsi que tous les toxiques qui agissent avec prédilection sur la substance cérébrale, elle s'exprime par des signes tels que le coma, la dysmnésie, la dysarthrie, l'onirisme, etc. ou par des manifestations cérébelleuses telles que l'ébriété, le nystagmus, le vertige, etc. ou encore par des troubles oculaires : diplopie, mydriase ou myosis, altération des réflexes qui ne présentent aucun caractère doué d'une valeur diagnostique absolue. L'ophtalmoplégie externe, en particulier, se retrouve identique dans les intoxications par le plomb, l'oxyde de carbone et l'alcool.

Nous nous sommes demandé si parmi les signes qui relèvent de l'imprégnation toxique des autres appareils, il existe des éléments diagnostiques plus certains ? Nous ne le pensons pas. Le syndrome urinaire, d'ailleurs très variable, qui traduit l'atteinte de la fonction hépato-rénale, se retrouve, plus ou moins intense, dans presque toutes les intoxications. Les toxidermies constatées au cours des intoxications par les hypnagogues uréïdes, se rencontrent aussi dans beaucoup d'autres empoisonnements et il est impossible de poser, sur leur constatation, un diagnostic ferme.

Dans la pratique, nous avons toujours à faire le diagnostic

1. Quelques auteurs, en Amérique, pensent que l'alternance des contractions et des dilatations pupillaires spontanées, doit être considérée comme pathognomonique de cet empoisonnement. Nous avons minutieusement étudié l'état pupillaire de tous nos malades et n'avons jamais eu la chance de constater ce signe.

différentiel classique des comas. La distinction des comas organiques dûs à une hémorragie, une tumeur ou une syphilis cérébrale est, le plus souvent facile ; elle repose sur l'examen neurologique qui met en évidence une hémiplégié ou une paralysie (1).

Le coma barbiturique, par contre, simule d'assez près le coma urémique. Répétons incidemment, que cette ressemblance comporte une explication théorique : ces hypnagogues renferment tous, dans leur architecture, le groupement urée combiné à un plus ou moins grand nombre de groupes alcool. Dans certains cas, la ressemblance clinique est des plus frappante : dans notre observation V nous avons même trouvé l'azotémie légère et transitoire. Cependant, la recherche minutieuse des antécédents de néphrite chronique, l'albuminurie ancienne ; les manifestations cérébrales : délirantes, hallucinatoires ou convulsives, prémonitoires du coma urémique ; l'hypothermie — très rare au cours du barbiturisme — le rythme de Cheyne-Stokes que l'on ne constate que dans les cas très graves de coma barbiturique ; les œdèmes et souvent l'anasarque, constituent un ensemble de signes qui permet d'établir, dans la grande majorité des cas, le diagnostic de coma urémique.

Le coma diabétique se traduit pas quelques signes révélateurs tels que l'odeur de pomme de reinette ou de chloroforme exhalée par le malade. De plus, il est très rare que le sujet n'ait pas consulté avant la phase du coma. Dans ce cas les signes prémonitoires, d'ordre respiratoire et notamment la dyspnée de Kussmaul, sont décisifs. Insistons sur ce fait qu'il ne faut pas tenir un trop grand compte de la glycosurie qui, d'une part, est susceptible de disparaître pendant le coma diabétique et d'autre part, peut apparaître dans le coma barbiturique. Ce fait réellement paradoxal méritait d'être mentionné.

Lorsque l'on a éliminé les comas organiques et que l'on se

1. Rappelons cependant que Stewart Mc Naughton a observé l'hémiplégié brusque et transitoire dans 2 cas d'intoxication par le véronal.

La dysarthrie serait capable d'égarer le diagnostic dans le sens d'une paralysie générale. Cependant, la recherche des signes de la série neurologique et surtout le psycho-diagnostic tel qu'il a été formulé par Dupré et Logre permettent d'éviter la confusion.

trouve incontestablement devant un coma d'origine externe, il n'est possible de poser le diagnostic de coma barbiturique que par élimination. La diplopie peut faciliter la confusion entre les comas alcoolique et barbiturique ; la dilatation des pupilles se retrouve dans les deux affections ; un seul signe peut orienter le diagnostic : l'odeur d'alcool ou d'aldéhyde de l'haleine. Enfin, les troubles mentaux sont parfois semblables dans les deux cas ainsi que Hans Laehr l'a observé dans un exemple très complet de psychose véronalique.

Les signes vraiment caractéristiques de l'intoxication par la belladone ou l'hyosciamine, quand ils existent au complet, suffisent à éviter l'erreur ; l'empoisonnement par les opiacés a des caractères assez constants et typiques permettant de l'identifier.

Enfin, il faut se rappeler que les autres hypnagogues qui ne sont pas de la série du véronal, réalisent le même tableau d'empoisonnement. En présence d'un coma dû à un hypnagogue et avant de s'adresser à la caractérisation chimique, est-il possible d'établir, sur les seules données fournies par la clinique, un diagnostic différentiel ? Oui, pour certains d'entre eux. L'étude des quelques observations publiées jusqu'ici permet d'assigner à l'intoxication par les hypnotiques de la série cétonique, par exemple, des caractères assez constants et assez précis pour qu'on leur attribue un sens diagnostique. Ce sont, en dehors du coma et des troubles mentaux, les signes urinaires : l'hématurie et l'hématoporphyrinurie ainsi que les symptômes sanguins (altérations globulaires) qui n'existent que rarement dans le barbiturisme. J. S. Mackintosh, en 1910, publie 2 cas d'intoxication aiguë par le trional dans lesquels il n'a relevé aucun des caractères sévères du véronalisme. Il n'a pas noté de manifestations pupillaires, ni respiratoires ; mais, par contre, il a constaté l'hématoporphyrinurie que Salkowski avait décrite dans le sulfonalisme (1).

1. A. Bonnani, dans une série de communications (cf. *Bull. d. r. Acad. Med. di Roma*, 1908, p. 421-430 et p. 539-588) a précisé les altérations sanguines portant sur les globules rouges ainsi que l'hématoporphyrinurie observée au cours de l'intoxication chronique par le sulfonal.

Il semble bien d'autre part, si l'on en croit de Fuentes (*Arch. de la Soc. estud. cliniq. de la Habana*, 1908, p. 145-148) que le sulfonalisme aigu entraîne

L'intoxication par les uréides du second groupe (adaline ou nyctal et bromural), au contraire, ne se révèle par aucun caractère spécifique. Hueber, en 1911, rapporte un cas d'intoxication aiguë par l'ingestion de 9 grammes d'adaline (bromodiéthylacétylée) chez une femme de 32 ans. La symptomatologie fut banale, composée presque exclusivement de la léthargie ; aucun signe pathognomonique ne permettait le diagnostic clinique de cet empoisonnement dont la nature étiologique fut établie par une enquête facile ; il ne fut trouvé ni albuminurie, ni glycosurie.

Quant aux troubles mentaux du barbiturisme, il ne comportent vraiment aucune signification diagnostique certaine ; c'est ainsi — pour ne citer qu'un exemple — que l'ivresse alcoolique, l'ivresse chloralique ou l'ivresse sulfonalique sont tout à fait semblables à l'ivresse barbiturique.

Et nous devons conclure que du point de vue diagnostique, *l'étude clinique ne peut qu'orienter les recherches décisives, d'ordre chimique, qui permettront d'affirmer, avec une certitude absolue, l'existence d'une intoxication aiguë par les dérivés de la malonylée.*

des troubles convulsifs, gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée) ainsi que l'anurie par « inhibition rénale ». Enfin aucun auteur n'a mentionné les exanthèmes dans le sulfonalisme .

ÉTIOLOGIE DU BARBITURISME

Certains auteurs, avec Hans Lachr, constatant que tous les toxicomanes en général, et les cocaïnomanes en particulier, absorbent volontiers des doses élevées de véronal pensent, à tort croyons-nous, que le véronalisme et le diallisme constituent une nouvelle toxicomanie. Nous ne pensons pas que du fait que les toxicomanes insomniaques recherchent les hypnagogues, nous soyons en droit de tirer de telles conclusions. S'il existe, incontestablement, des cas de véronalisme, intoxication au même titre que le cocaïnisme ou le morphinisme, il ne s'en suit pas qu'il y ait une toxicomanie au véronal, analogue à la morphinomanie, par exemple.

Les sujets qui ingèrent du véronal ne présentent pas cette disposition native qui spécifie la constitution, d'ailleurs complexe, dite toxicomaniacale. La recherche du sommeil chez les agrypniques, n'est pas une tendance morbide ; c'est au contraire l'appétit légitime d'une satisfaction, d'un instinct naturels. Il est physiologique de rechercher le sommeil alors qu'il est nettement pathologique de se procurer des jouissances voluptueuses par l'emploi d'un stupéfiant.

D'ailleurs si nous nous reportons aux descriptions des toxicomanies (1), nous constatons aisément que le véronalisme ne présente jamais les phénomènes, si caractéristiques, connus sous les noms d'accoutumance, d'état de besoin, etc...

De nos observations personnelles au contraire, se dégage clairement que *l'intoxication aiguë par les uréides est due, presque toujours, à une tentative d'empoisonnement-suicide.*

1. Cf. Dupré et Logre, article Toxicomanies. Dans le *Traité de Médecine* des professeurs Roger, Widal et Teissier et B.-J. Logre, *Toxicomanies*, chez Stock, Paris, 1924.

Nous n'avons pu relever, dans la littérature médicale, aucun cas d'empoisonnement criminel et nous n'avons trouvé que quelques cas, très rares, d'intoxication accidentelle.

Le grand public a souvent l'occasion de connaître, à la lecture des faits divers de la presse d'information, des cas d'empoisonnement par le véronal. C'est ainsi qu'on pouvait récemment lire, dans les grands quotidiens, qu'en Autriche, un artiste français très connu et sa femme, ont été trouvés, dans une chambre d'hôtel, plongés dans un profond coma. Souffrant d'insomnie, ce ménage qui avait contracté des habitudes alcooliques, avait mélangé au coquetel (1) quotidien, une dose indéterminée de véronal, que l'on a pu identifier ultérieurement. La guérison de ce cas de véronalisme à deux, accidentel, fut obtenu en quelques jours.

En décembre 1921, Mme Thérèse Balmacéda, femme de lettres chilienne, au cours d'une phase de dépression anxieuse, absorba, d'un coup, les doses de véronal prévues pour une semaine. Elle succomba dans le coma quarante-huit heures après.

En mai 1923, une femme d'une quarantaine d'années, inculpée pour rapt d'enfant, psychopathe avérée, tenta, d'ailleurs sans succès, de se détruire, pour échapper à la justice, en ingérant une dose considérable de véronal.

Il serait aisé, en feuilletant les journaux, de multiplier abondamment cette énumération. Ces considérations ne sont pas inutiles, elles méritent de figurer dans l'étude étiologique et médico-légale de l'intoxication aiguë par le véronal ; elles affirment la fréquence croissante de ce mode de suicide et leur connaissance approfondie par le grand public.

Il est intéressant de constater que les sujets qui essayaient ce genre de suicide, il y a seulement quelques années, étaient des gens cultivés connaissant les vertus hypnogènes et les doses réputées toxiques de ce somnifère ; l'empoisonnement par le véronal était alors, presque toujours, le fait des gens du monde. Présentement, au contraire, grâce aux bons soins de notre

1. La boisson stimulante et capiteuse, que les Américains ont dénommée « cocktail », provient de la Gascogne où l'on préparait couramment autrefois le « coquetel » (boisson de composition analogue).

presse d'information, la connaissance de ce moyen d'en finir avec l'existence est beaucoup répandue ; et nous avons lu récemment, parmi les faits divers, des cas de morts par véronisme volontaire, chez une figurante (3 sept. 1924), chez un employé de commerce, une lingère, etc. Disons de suite que toutes ces considérations, d'ordre social, justifient le classement des dérivés de la malonylurée, dans le cadre des substances vénéneuses.

L'analyse neuro-psychiatrique des sujets qui tentent de s'empoisonner par le véronal et, dans les cas mortels, la recherche des circonstances qui ont favorisé la prise du toxique, comportent des déductions qui peuvent servir de base, pensons-nous, à l'étude médico-légale et prophylactique du barbiturisme.

Dans une première série de cas, il s'agit de sujets anxieux qui, par une sorte de raptus, absorbent impulsivement la totalité des cachets qui sont à leur portée ; ils sont, pour employer l'expression de Moreau de Tours, en état de *suicide aigu* et agissent inconsciemment, dans le seul but de se procurer, pour un certain nombre d'heures, le soulagement et l'oubli (1).

D'autres observations — ce sont les plus nombreuses — concernent les psychopathes atteints de délire chronique, d'interprétation ou hallucinatoire, des paranoïaques, ou plus souvent encore des mélancoliques qui, en état de *suicide chronique*, préparent méthodiquement et obstinément, parfois durant plusieurs jours, le plan détaillé de leur empoisonnement ; et s'ils choisissent volontiers le véronal, c'est qu'ils savent bien qu'ils peuvent se le faire délivrer sans ordonnance.

Cependant, quelques hystériques, désireux d'attirer l'attention de leur entourage et du médecin, sur un état léthargique qu'ils sont impuissants à réaliser parfaitement, ingèrent volontiers des doses massives de diéthylmalonylurée. Dans ces conditions, le diagnostic différentiel de la léthargie mythoplastique

1. Les tableaux qui précèdent font ressortir très nettement que les doses habituellement absorbées, au cours de tentatives d'empoisonnement, correspondent assez exactement à des prescriptions faites par le médecin, qui prévoit, dans son ordonnance, une provision. Cette pratique est fort dangereuse.

et du sopor véronalique, présente de réelles difficultés et ainsi s'explique qu'il ait été l'objet de quelques travaux, parmi lesquels il convient de citer celui d'Ivanoff (de Moscou), en 1909.

Disons enfin, que lorsqu'un toxicomane décide de s'empoisonner par un médicament hypnotique, il lui associe le stupéfiant auquel il est accoutumé. C'est ainsi que nous avons pu relever le mélange, au cours de tentatives d'empoisonnement-suicide, aux dérivés de l'acide barbiturique, d'un ou de plusieurs autres médicaments soporifiques : véronal-sulfonal-trional (Mörchen), véronal-éther (Tardieu et Camps), luminal-opium (Rosenberger), véronal-alcool, luminal-morphine, etc. Lichtenstern cite un exemple d'empoisonnement mixte par le véronal et le pyramidon.

PRONOSTIC

Existe-t-il, dans la symptomatologie si variée du barbiturisme, des éléments cliniques nous autorisant à formuler un pronostic ?

La détermination de la dose de toxique ingérée n'est pas ici d'un grand secours et nous avons étudié, plus haut, l'extrême variabilité des doses toxique et mortelle de ces hypnagogues.

L'état des pupilles est de signification inconstante et n'est qu'un moyen d'appréciation bien incertain.

La durée du coma n'est pas en rapport direct avec la gravité de l'empoisonnement et sa persistance, au delà de cinq ou six jours, n'est pas incompatible avec la possibilité d'une terminaison heureuse.

L'éclosion de troubles mentaux, de délire ou d'agitation se retrouve dans les cas bénins aussi bien que dans les cas de gravité moyenne ; par contre, elle ne se produit que rarement dans les cas mortels où le carus est, le plus souvent, l'unique expression clinique.

Les exanthèmes surgissent, de préférence, dans les cas bénins.

Les véritables facteurs de gravité sont : la profondeur du coma (les cas de carus, comportant la paralysie des muscles respiratoires et, fréquemment, le rythme de Cheyne-Stokes, sont en général mortels) ; les complications pulmonaires et cardio-vasculaires ; la survenue, au cours du coma ou dans les jours qui suivent, de l'hématoporphyrinurie et de la néphrite hémorragique aiguë.

L'état constitutionnel antérieur du sujet et, principalement

les altérations organiques ou fonctionnelles du foie, se rencontrent presque dans toutes les observations qui comportent l'issue fatale. Notre observation IV en est une preuve très démonstrative, malgré la dose minime de toxique ingéré.

TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE

Voici quelques indications thérapeutiques, relatives à l'empoisonnement aigu par les uréides :

1° Lorsque l'on peut commencer le traitement dans les quelques heures qui suivent le début du coma, il convient de pratiquer le lavage minutieux de l'estomac ; cette intervention n'est plus indiquée lorsque la prise du médicament remonte à plus de dix heures (1) ;

2° Dans les cas d'intoxication très grave, l'état comateux menaçant justifie la *saignée abondante* de 5 à 600 centimètres cubes, susceptible, quand elle est faite dans les deux premiers jours, de donner un résultat rapide. Frappé de l'analogie clinique existant entre l'empoisonnement par les champignons amanites et l'intoxication aiguë par le véronal, nous avons pensé que la saignée abondante, si utile dans le premier cas, serait d'un grand secours pour la cure de l'affection qui nous occupe. Nos trois dernières observations comportent une telle thérapeutique ; elles justifient le bien fondé de cette indication ;

3° Contre l'état dépressif extrême du système nerveux, on peut répéter, avec succès, les injections hypodermiques de strychnine et atteindre des doses variant de 5 milligrammes à 2 centigrammes *pro die* ; certains auteurs préconisent encore des injections de caféine qui donnent d'excellents résultats.

4° Pendant toute la durée du coma, il faut alimenter artificiellement l'intoxiqué, soit à l'aide de la sonde œsophagienne,

1. Dans notre observation VI, à la neuvième heure de l'empoisonnement, se produisit un vomissement bilieux de 65 centimètres cubes environ. Le liquide gastrique renfermait encore 0,03 centigramme de diéthylmalonylurée.

soit, mieux encore, par la voie rectale ; on prescrira ainsi : le lait, le café, les œufs et les liquides en abondance (1) ;

5° On ne négligera pas de sonder la vessie en cas de rétention ;

6° Afin de prévenir les complications pulmonaires et, principalement la congestion hypostatique des bases, fréquemment décrite dans le véronalisme aigu, il est recommandé de maintenir le sujet dans la position demi-assise ; en cas de défaillance cardiaque, on utilise tous les toni-cardiaques usuels ;

7° Dans le but de favoriser l'élimination rénale, certains auteurs conseillent les injections salines. On peut prescrire, avec avantage, les diurétiques ordinaires : théobromine, etc.

Ortner (de Vienne), en 1923, a préconisé les ponctions lombaires suivies d'injections rachidiennes de liquide albumineux, dans les cas très sévères d'intoxication aiguë par le véronal.

* * *

Le professeur Carl von Noorden, dès 1911, puis Cimbal, en 1913, ont formulé quelques conseils relatifs à la prophylaxie du véronalisme qui méritent de figurer ici en raison de leur grande valeur pratique. Le médecin d'Altona, notamment, emploie de préférence le véronal-sodique qui lui paraît mieux toléré et qui est incontestablement plus soluble. Pour les cas où l'on tient à prescrire le véronal pur, il propose d'administrer, en même temps, soit la phénacétine, soit le phosphate de codéine ; ces médicaments ne sont pas, à proprement parler, des antidotes du véronal, mais ils atténuent notablement les effets toxiques des dérivés de la malonylurée, sans diminuer leur pouvoir hypnotogène. De fait, chez les mélancoliques qui reçoivent de la phénacétine et du phosphate de codéine et mieux encore de l'opium, sous une forme quelconque, nous avons pu nous servir du

1. On sait que le véronal provoque des troubles circulatoires sérieux qui modifient profondément la fonction respiratoire ; la réduction imparfaite de l'oxyde de carbone, dans certains cas, indique l'emploi de l'oxygène soit en inhalation soit, mieux encore, en injections sous-cutanées.

véronal et des autres préparations similaires, sans crainte de voir survenir des signes de barbiturisme.

Voici les formules qu'utilise couramment Cimbal :

1°	Véronal.....	0 gr. 30
	Phénacétine.....	0 gr. 20
	Phosphate de codéine.....	0 gr. 025
	Poudre d'ipécacuanha.....	0 gr. 10 à 0 gr. 15

pour un paquet. A prendre une heure avant le coucher, dans une abondante infusion chaude.

C'est dans le but de prévenir les auto-empoisonnements, si fréquents chez les psychopathes anxieux, que l'auteur incorpore, dans la prescription, une certaine quantité d'ipéca (1). La formule doit être calculée de telle sorte que si le sujet absorbe une dose de véronal, réputée toxique, il ingère, du même coup, une dose vomitive d'ipéca. Deux ou trois grammes de diéthylmalonylurée étant la dose toxique moyenne, la quantité d'ipéca doit être de 1 gramme de racine prescrite sous forme de poudre, d'infusion ou de teinture.

2°	Véronal sodique.....	5 gr.
----	----------------------	-------

Faire dissoudre dans 200 grammes d'infusion de racine d'ipéca (2 gr. à 2 gr. 50)

A titre de *sédatif*, une cuillerée à café correspond à 0 gr. 10 de véronal ; comme *hypnotique*, une cuillerée à soupe correspond à 0 gr. 40 de véronal.

3°	Véronal sodique.....	5 gr.
	Antipyrine.....	4 gr.

dissoudre dans :

Eau distillée.....	80 gr.
Teinture d'ipéca.....	20 gr.

ajouter :

Solution de Na Br.....	6 à 10 gr. p. 80 gr.
Pantopon.....	10 centigrammes
Sirop d'écorces d'oranges amères.....	Q. S. p. 200 gr.

1. Nous ne pensons pas qu'une dose aussi minime d'ipéca entrave l'action hypnogène du véronal : il conviendrait cependant de vérifier, cliniquement, et expérimentalement, qu'une telle quantité de ce vomitif ne trouble pas le sommeil normal.

contre l'*agrypnie rebelle*, une cuillerée à soupe représente approximativement 0 gr. 25 de véronal sodique et un demi-centigramme de Pantopon.

La valeur prophylactique de ces prescriptions combinées, facilement applicables, justifie leur emploi par le praticien désireux d'éviter, non seulement les accidents de barbiturisme chronique, mais encore, l'empoisonnement-suicide des psychopathes impulsifs et anxieux.

MÉDECINE LÉGALE

L'étude médico-légale de l'empoisonnement par les dérivés de l'acide barbiturique comporte deux chapitres d'égale importance.

Le premier est relatif aux diverses questions qui se posent, dans certains cas d'empoisonnement mortel. Nous avons vu que presque toujours il s'agit d'une tentative de suicide ; certaines fois cependant, la cause de la mort peut être mise en doute et l'expertise toxicologique s'imposer. Grâce aux nombreux travaux, français et étrangers, il est présentement possible de résoudre scientifiquement le problème.

En 1921, Chavigny et Rullmann, présentant, à la Société de Médecine légale de France, une observation d'intoxication mortelle par le luminal, signalaient l'insuffisance des méthodes de caractérisation chimique, permettant de déceler la phényléthylmalonylurée dans les différents organes d'un sujet mort empoisonné. Une telle lacune ne saurait être aujourd'hui incriminée ; dans son récent travail, en effet, René Fabre apporte une méthode précise qui permet la diagnose toxicologique des différents dérivés de la malonylurée. Nous en avons donné quelques détails, dans un chapitre précédent, consacré au diagnostic *post-mortem* du barbiturisme, en nous inspirant de son mémoire.

La seconde partie de l'étude médico-légale du barbiturisme, est d'ordre social. Les dérivés de la malonylurée, nous l'avons dit plus haut, ne figurent pas dans les tableaux de substances vénéneuses prévus par le décret des 19 et 20 septembre 1916 ; les pharmaciens peuvent, en conséquence, les délivrer sans ordonnance (1). Cette lacune, ainsi que la connaissance, répan-

1. Tous les hypnotiques devraient figurer dans le tableau C.

due dans le grand public, de ce mode de suicide d'application si aisée, expliquent le nombre rapidement croissant des empoisonnements volontaires par ces hypnagogues.

C'est là un fait fâcheux qui pose *catégoriquement* la question de savoir s'il convient d'inscrire les uréides du troisième groupe dans l'un des tableaux du décret. En Angleterre et en Allemagne, à la suite des mesures qui ont été prises dans ce sens, le nombre des cas de barbiturisme s'est rapidement restreint. En Amérique, par contre, à Anaheim, Cole, en 1923, déplore la facilité qu'ont les psychopathes de se procurer du véronal et il publie un cas fatal d'intoxication, par ce médicament.

Une objection peut être faite à cette manière de voir. Le barbiturisme aigu, peut-on nous dire, est loin d'être toujours aussi grave et, si l'on en croit les observations médicales, 80 o/o des individus qui tentent de s'empoisonner par ces produits, guérissent parfaitement. Mais il est aisé de démontrer que les statistiques ne reposent que sur l'étude des seules observations publiées ; or, combien de cas d'intoxication par le véronal, signalés dans les grands quotidiens, ont-ils été l'objet de communication scientifique ? N'avons-nous pas souvent l'occasion de lire, dans les faits divers, sous les titres les plus variés : « Mourir ! », « Le désespoir d'une figurante », « Encore le véronal », « Les désespérés », l'annonce de tels accidents ; bien peu de ces exemples sont relatés dans la littérature médicale. Aussi nous pensons que la prétendue bénignité du véronalisme n'est pas un argument suffisant que l'on puisse raisonnablement opposer au classement de ces toxiques.

Ajoutons que nos observations concernent des sujets qui ont été séduits par les avantages que leur offrait le véronal. Anxieux, ils ont été incontestablement attirés par la perspective d'une mort sans souffrances et ils préféreraient s'endormir pour toujours afin d'échapper à l'enfer d'une vie qui leur paraissait perpétuellement douloureuse. Beaucoup auraient manqué de décision s'il leur avait fallu se résoudre à une mort volontaire violente.

Et nous devons conclure en disant que si les mesures prophylactiques, d'ordre thérapeutique, formulées par Von Noorden

sont suffisantes à prévenir l'auto-empoisonnement chez les anxieux impulsifs ; par contre, pour parer au nombre inquiétant des cas de mort volontaire chez les psychopathes décidés, en état de *suicide chronique*, seule, une intervention légale sera réellement efficace et permettra de prévenir la contagion si évidente depuis la guerre.

Ainsi donc, une déduction capitale se dégage clairement de cette étude. Nous la formulons brièvement :

Par sa fréquence rapidement croissante et par sa gravité réelle, l'intoxication aiguë volontaire par le céronal, ou les autres dérivés de la malonylurée, est un danger pour notre pays. Des mesures urgentes s'imposent, tendant à réglementer la vente de ces produits.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

*Un cas d'empoisonnement aigu par le véronal simulant
l'encéphalite léthargique et épidémique*

(Hassin M. D. et M. S. Wien. Chicago, 1919.)

Il s'agit d'une femme blanche, âgée de 33 ans, qui fut admise dans le service du Dr Tice (à Chicago) dans un état comateux.

Au dire de son entourage et, plus tard, de sa propre confession, il fut avéré que toutes les fois qu'elle se sentait déprimée, elle prenait des doses importantes de véronal. En temps normal, elle n'absorbait aucun hypnotique mais fumait de nombreuses cigarettes.

En janvier 1919, elle absorba une forte dose de véronal qui n'a pu être précisée. Elle fut dans un état comateux, pendant une dizaine de jours. Pendant le mois d'avril de la même année, elle eut un autre accident semblable, dû également au véronal.

Le 27 novembre 1919, elle prit 12 tablettes de 5 grains de véronal et tomba, peu après, dans le coma. Elle fut transportée d'urgence à l'hôpital.

A son entrée, elle était plongée dans un profond sommeil dont on ne pouvait la tirer qu'avec de grosses difficultés. Sortie de sa léthargie, elle fit des réponses intelligentes; ses propos étaient cohérents, elle s'exprimait avec lenteur mais se rendormit bientôt au milieu de la conversation.

Pas de modification de la coloration de la peau et des muqueuses; pas de cyanose.

A l'œil droit, léger ptosis et parésie du muscle droit externe, avec diplopie.

Cette diplopie, au dire de la malade, a existé d'une façon passagère, au cours de chacune des intoxications précédentes, par le même hypnotique.

Respiration 24; pouls 84; température 98 degrés F. Réflexes tendineux, cornéen et pharyngien normaux. Les réflexes abdominaux ne sont pas nets, les signes de Babinski et d'Oppenheim sont négatifs. La réaction de Wassermann dans le sang est négative.

Le lendemain, respiration 20, pouls 88, température 100° F.

Les jours suivants la respiration, le pouls et la température redeviennent normaux. Le coma se dissipe lentement; il fut d'une durée de treize jours; il évolua du 27 novembre au 9 décembre 1919. La dose absorbée était de 60 grains (3 gr. 60).

Le 27 mars 1920, elle rentre à l'hôpital; après avoir absorbé de nouveau

du véronal (10 tablettes de 5 grains), elle s'était jetée sur le gaz avec l'intention de se détruire.

Elle présente alors les mêmes symptômes décrits ci-dessus, sauf toutefois, les signes oculaires. Elle n'eut pas cette fois de diplopie et put quitter l'hôpital au bout de deux jours de traitement.

Cette observation, infiniment instructive, suggéra aux auteurs quelques conclusions fort intéressantes, sur le diagnostic différentiel de quelques maladies qui réalisent toutes le syndrome suivant : *coma*, *ophtalmoplégie*, *asthénie*, *fièvre*. Ce sont, outre le véronalisme, l'encéphalite épidémique, les tumeurs et hémorragies cérébrales (troisième ventricule), la méningite syphilitique de la base, les comas paroxystiques, succédant aux crises épileptiques ou hystériques.

Il convient toutefois de remarquer que tous ces signes, que l'on constate à l'état *aigu* dans l'intoxication véronalique, ne se présentent pas, avec la même acuité, au cours de l'encéphalite épidémique. En conséquence, évitons de poser un diagnostic trop précoce d'encéphalite épidémique.

OBSERVATION II

*Pseudo-encéphalite léthargique. — Intoxication par le véronal
chez une pithiatique*

(Mlle Sentis et Rimbaud.)

En raison de l'intérêt clinique que présente ce document et de la discussion qu'il justifie, nous reproduisons ici intégralement, la communication faite par les auteurs de Montpellier, en 1920.

« L'un de nous est appelé d'urgence, le 10 mars 1920, auprès d'une malade qu'il ne connaît pas et qui dort depuis le matin, sans qu'on puisse la réveiller.

« La malade, âgée de 55 ans, est une femme obèse; elle est étendue sur le dos, les yeux fermés. Lorsqu'on lui parle, elle sort de sa torpeur, dit quelques mots lentement et avec peine et retombe dans sa somnolence.

« Ses yeux restent fermés par un spasme plutôt que par du ptosis. Déviation du regard à droite, avec strabisme interne, l'œil gauche étant complètement dévié à droite tandis que le droit l'est incomplètement. La malade accuse de la diplopie. Le réflexe pupillaire à la lumière persiste; on ne peut obtenir le réflexe à l'accommodation, le sujet ne faisant aucun effort pour accommoder.

« Pas d'autres troubles sensitivo-moteurs. Réflexes normaux. Aucun signe méningé. Langue très saburrale. Appétit conservé. Respiration normale. Pouls à 82 ; au cœur, deuxième bruit claqué au foyer aortique. Apyrexie complète.

« En recherchant ses antécédents, nous apprenons que cette malade a été traitée, par M. Grasset, pour une forte hypertension artérielle ; qu'elle absorbe un grand nombre de drogues ; jusqu'ici elle buvait chaque jour du sirop de chloral, qu'elle a remplacé il y a quelques jours par du véronal ; dans les dernières vingt-quatre heures, elle en a absorbé 14 cachets dont on ne sait pas la teneur. La malade aurait eu, en janvier 1920, il y a deux mois, une paralysie faciale qui aurait disparu en quelques jours et que le médecin traitant aurait dit être d'origine pithiatique.

« La coïncidence d'une symptomatologie rappelant, à s'y méprendre, celle de l'encéphalite léthargique, avec des antécédents de pithiatisme et d'intoxication, nous fait réserver notre diagnostic.

« Le lendemain, la somnolence continue, interrompue par le délire onirique tranquille. Les paupières sont fermées par un spasme ; les yeux ont récupéré leur mobilité dans le sens horizontal, non dans le sens vertical, le strabisme a disparu. Les mouvements extrêmes du regard, sont accompagnés de petites secousses analogues à du nystagmus, mais moins régulières. Le réflexe pupillaire à la lumière est conservé ; les pupilles se dilatent quand on rapproche un objet des yeux, mais la malade ne le regarde pas.

« Même état que la veille : une selle abondante dans la nuit.

« Ponction lombaire, liquide hypertendu (40 cmc. d'équ, dans la position assise) ; normal pour le reste (un élément par mmc.), albumine, 0,25 ; chlorures, 7,2 ; sucre, 0,69 ; B. W. négatif.

« Le 12 mars, la malade bien éveillée, ne délire plus ; tout est revenu à la normale, excepté les pupilles qui sont légèrement inégales, et les mouvements extrêmes du regard, accompagnés de quelques secousses nystagmoïdes.

« Le lendemain, la pression artérielle à l'appareil de Pachon, est de 25 maxima, 13 minima. Langue très saburrale, vomissements ; la malade réclame impérieusement un stupéfiant. Une purgation fait disparaître les troubles digestifs et quelques jours après, la malade, guérie, levée, ne se plaint plus que de diplopie ; mais, d'une diplopie spéciale, en miroir : un passant sur un trottoir est accompagné de son image sur le trottoir d'en face ; il se rapproche de son sosie quand il marche vers la malade et finalement vient se confondre avec lui. Le 28 mars, tous ces troubles avaient disparu.

« Depuis, nous avons appris plusieurs détails sur les antécédents de notre malade. D'abord, c'est il y a dix ans qu'elle a eu une paralysie faciale à frigore et non pithiatique. Ce qu'elle a eu au mois de janvier, c'est une première crise de sommeil, analogue à celle qui vient de se terminer. »

Voici les réflexions formulées par les auteurs, à la suite de la lecture de leur observation :

« Comment interpréter ces accidents ? Malgré la symptomatologie, il ne s'agit évidemment pas d'une encéphalite léthargique, quoique nous ayons observé une évolution presque apyrétique de l'encéphalite léthargique et que le liquide céphalo-rachidien soit peu modifié dans cette maladie, on n'y trouve pas d'apyrexie complète et un état absolument normal du liquide céphalo-rachidien. Enfin, l'évolution de la maladie en deux jours, permet d'éliminer absolument ce diagnostic. »

Nous avons vu que la fièvre, qui figure dans l'observation précédente, n'est pas un signe, sur l'absence duquel, on puisse étayer un diagnostic différentiel entre l'encéphalo-névrite épidémique et la léthargie véronalique. N'existe-t-il pas, d'ailleurs, comme les auteurs l'ont signalé eux-mêmes, des cas de nona dans lesquels on ne mesure aucune élévation de la température normale ?

Sur la pathogénie des troubles moteurs oculaires, si minutieusement notés dans leur observation, ils s'expriment ainsi :

« A notre avis on peut les expliquer par des contractures. L'inégalité pupillaire, passagère du reste, est seule d'une interprétation difficile.

« Nous avons su depuis que les cachets contenaient 0 gr. 25 de véronal. C'est donc 3 gr. 50 de véronal que la malade a absorbé en vingt-quatre heures. C'est un remède dont elle n'avait pas l'habitude ; il y avait de quoi la faire dormir. C'est du reste une grande pithiatique. Il est probable que les deux facteurs : intoxication et hystérie, interviennent dans la genèse des accidents auxquels nous avons assisté. »

Il est bien évident que les auteurs n'ont pas osé formuler catégoriquement leur opinion sur la nature des troubles oculaires, présentés par leur intoxiquée. Ils hésitent entre le pithiatisme et le véronalisme. Nous ne nions pas la constitution mythoplastique de cette femme, très bien établie dans l'observation ; et cette prédisposition psychopathique à l'exagération et à la simulation, qui a pu d'ailleurs intervenir dans les derniers jours, explique bien les caractères singuliers et tardifs de cette diplopie. Cependant, nous pensons avoir établi que l'imprégnation véronalique des centres nerveux est suffisante à conditionner l'ophtalmoplégie externe. Et cette observation est un argument qui s'ajoute

à celui de Hassin et Wien et au nôtre, établissant, sur une base solide l'origine barbiturique de la diplopie.

OBSERVATION III (1)

*Intoxication aiguë volontaire par l'ingestion de 24 grammes de véronal
Diplopie. Guérison après cinq jours et demi de coma*

Ivan X..., de nationalité russe, âgé de 30 ans, ancien lieutenant aviateur de l'Armée Blanche, d'aspect vigoureux, fut amené à l'Hôtel-Dieu, le soir du 14 novembre 1923, dans un état comateux.

Il s'agissait d'une intoxication aiguë, consécutive à l'ingestion, en une seule fois, d'une dose massive de véronal (24 gr.), datant de trois jours.

Au moment de notre premier examen, c'est-à-dire, au quatrième jour après la prise du toxique, il était dans un profond coma ; les membres étaient inertes, la résolution musculaire complète ; les excitations, même violentes, ne pouvaient le tirer de sa léthargie ; les sueurs étaient très abondantes, la face cyanosée, le pouls à peine perceptible ; cependant, la respiration était profonde et lente, non stertoreuse, ni du type de Cheyne-Stokes. Signalons encore : l'incontinence des fèces et des urines, l'abolition des réflexes tendineux et du réflexe cornéen ; l'obtusion de la sensibilité générale, la *mydriase*, et une abondante hypersécrétion salivaire.

Ce n'est qu'après cinq jours et demi de cet état comateux que Ivan X... reprit lentement connaissance.

La courbe de température montre une fièvre continue, atteignant parfois 38°9 et qui évolua parallèlement au coma ; au septième jour, après une apyrexie de quarante-huit heures, survint une légère poussée vespérale à 37°9, qui ne dura pas. Contrairement aux notions admises, l'examen minutieux de l'appareil respiratoire ne nous fournit pas l'explication de ce mouvement fébrile : nous n'avons pas trouvé la tuberculose, même discrète, ni l'œdème pulmonaire, ni même cette congestion hypostatique, si fréquente au cours des intoxications aiguës.

Dès qu'il sortit de sa torpeur, Ivan X... se plaignit de voir les objets doubles ; il s'agissait d'une *diplopie croisée*, très marquée pendant trente-six heures et qui s'atténua progressivement, pour disparaître tout à fait le neuvième jour ; elle fut suivie d'asthénopie accommodative. A cette diplopie s'ajoutaient les mouvements de la tête, spontanés et correctifs, avec moindre mobilité des globes oculaires. A noter aussi, un léger ptosis bilatéral. En un mot : *ophtalmologie externe nucléaire subaiguë et fugace* ne s'accompagnant d'aucun trouble de la perception des couleurs. Les réflexes pupillaires d'accommodation à la lumière et à la distance étaient paresseux.

Ivan X... est atteint d'une bradycardie à 56, irréductible et d'une insuffi-

1. Nous avons communiqué cette observation avec Simon Camps, à la Société de Thérapeutique, le 13 février 1924.

sance mitrale typique bien compensée, antérieure de plusieurs années à l'intoxication actuelle et s'exprimant cliniquement par un souffle systolique de la pointe, irradiant à la base du sternum ; la tension artérielle à l'appareil de Vaquez-Laubry, est de 9-5 1/2.

Oligurie jusqu'au douzième jour. Malgré l'analyse répétée des urines il n'a été découvert ni albuminurie, ni glycosurie ; ces examens ont été pratiqués après prélèvement à la sonde, en raison de la rétention. La recherche du véronal dans les urines s'est montrée négative, au septième jour ; sa caractérisation microchimique, dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien, n'a pas été faite.

Ivan X... présente, à la région tibiale droite, une cicatrice arrondie, gaufrée, friable et pigmentée, reliquat incontestable d'une ancienne gomme syphilitique : la réaction de B. W. est positive.

L'enquête neuro-psychiatrique, comportant l'interrogatoire du malade et de son entourage, toujours indispensable en présence de semblables cas, nous a fourni les renseignements importants suivants :

Le 12 novembre 1923, vers midi, Ivan X... regagnait la chambre meublée qu'il habite, depuis plusieurs mois, dans un hôtel du IV^e arrondissement. A la suite de difficultés d'ordre pécuniaire et, sous l'influence d'un état persistant de dépression psychique, de nature afflictive, il avait pris la résolution ferme d'en finir avec la vie. Dans le but de s'empoisonner, il s'était procuré, dans diverses pharmacies, 48 cachets de véronal à 0 gr. 50. Il nous a déclaré les avoir absorbés coup sur coup, après quoi, afin de supprimer l'attente anxieuse, il s'endormit à l'éther. Cette dernière particularité explique l'absence de vomissements après l'ingestion d'une dose aussi considérable de toxique, elle révèle déjà des aptitudes toxicomaniaques que nous retrouverons, d'ailleurs, dans la suite de l'observation.

C'est l'odeur de l'éther qui, quelques heures après, éveilla les soupçons du propriétaire de l'hôtel ; mais ce ne fut que vers 18 heures, en présence du commissaire de police du quartier, que la porte de la chambre fut forcée et que l'on trouva Ivan X... étendu sur son lit, « dormant les yeux grand ouverts et l'écume lui sortant de la bouche » ; il ne fut transporté à l'Hôtel-Dieu que le surlendemain, à cause de la persistance de l'état comateux.

La dose de 24 grammes de véronal que Ivan X... croit sincèrement avoir absorbée, a pu être vérifiée par une enquête, faite en son domicile, par son frère.

L'analyse psychiatrique met en évidence l'association de deux constitutions psychopathiques : maniaque dépressive de Kraepelin ou cyclothymie, et paranoïaque. Ivan X... était dans une phase de dépression physique et psychique, consécutive à une période d'hyperactivité, et qui fut singulièrement accrue par les difficultés, d'ordre pécuniaire, l'absence de toute situation et surtout la crainte anxieuse, et d'ailleurs fondée, de ne pouvoir en trouver une digne de lui, la perte de sa fortune en Russie, la chute de son parti politique, etc... Ses tendances paranoïaques manifestes et contrariées ; son orgueil, le sentiment de sa supériorité et son désir de domination, son humeur ombrageuse et méliante, le jugement faux qu'il porte sur les intentions d'un frère dévoué, ont contribué, dans une large part, à sa détermination désespérée. L'interrogatoire nous a fourni enfin

une notion précieuse : lors d'un séjour au Turkestan, il y a trois ans, Ivan X... avait contracté des habitudes toxico-maniaques (haschichisme).

D'après sa formule psychopathique, ce russe était donc nettement pré-disposé au choix d'un tel procédé de suicide et ses habitudes anciennes expliquent clairement son raffinement : il manie l'éther avec sûreté et en obtient tous les effets qu'il désire.

Cette observation est particulièrement instructive sur certains points.

Elle démontre nettement *l'extrême variabilité de la dose toxique du véronal*, signalée déjà par de nombreux auteurs (Bousquet, Lebeaupin, etc...) et que nous avons également établie dans le présent travail.

Les symptômes oculaires relevés chez notre sujet : *la paralysie de la III^e paire*, la diplopie croisée et fugace, le ptosis bilatéral et l'asthénopie accommodative, tous signes d'observation banale au cours des intoxications par le plomb, l'alcool et l'oxyde de carbone, n'avaient été décrits, jusqu'ici, que dans les deux observations précédentes de Hassin et Wien, en 1919 et de Mlle Sentis et Rimbaud, en 1920.

L'association, chez ce sujet, de l'ophtalmoplégie externe et du coma, ajoutait aux difficultés du diagnostic différentiel parfois si délicat, entre l'encéphalo-névrite épidémique et l'intoxication, aiguë ou chronique, par le véronal. La brusquerie du début, le caractère aigu des principaux symptômes et, notamment, du coma, nous ont permis de porter le diagnostic d'empoisonnement par un hypnagogue probablement de la série des uréides. L'enquête pratiquée au domicile de ce russe et, finalement, ses aveux, nous ont fourni la vérification de ce diagnostic.

La *fièvre* que nous avons constatée en l'absence de toute manifestation pulmonaire appréciable, malgré l'inhalation d'éther, demeure inexpliquée ; son évolution s'est faite parallèlement à celle du coma et il nous semble bien qu'elle est l'un des signes cliniques propres, quasi constants, du barbiturisme. Elle a été signalée par d'autres auteurs et figure encore dans l'une des observations suivantes.

Cette observation prouve enfin *l'intérêt capital de l'enquête neuro-psychiatrique*, pour tous ces cas. Guéri de son intoxica-

tion aiguë, un tel sujet demeure encore un véritable malade, dont l'état réclame des soins avertis.

OBSERVATION IV

Empoisonnement fatal par ingestion impulsive, au cours d'un accès anxieux, de 6 centimètres cubes de diéthylallylbarbiturate de diéthylamine (sommifène), chez une femme, atteinte de lésions anciennes du foie (1).

Marie B... entre à l'hôpital pour une ascite volumineuse, s'accompagnant de douleurs vives dans l'hypocondre droit ; depuis quatre mois, cette ascite a été ponctionnée, à plusieurs reprises, permettant de retirer chaque fois, de 8 à 11 litres de liquide.

Son ventre est extrêmement volumineux ; son ombilic est déplacé ; la circulation collatérale sus et sous-ombilicale est des plus accentuée ; la percussion indique la présence d'un épanchement abondant. Léger œdème des membres inférieurs. Pas d'hépatomégalie ; mais par contre, la splénomégalie est notable ; en un mot : cirrhose atrophique, type de Laënnec. Léger épanchement pleural droit. La réaction de B. W. est positive. Bref : syphilis hépatique, à type de cirrhose atrophique de Laënnec.

Le lendemain de son entrée, on pratique une ponction qui permet de retirer 11 litres de liquide épais, jaune et citrin. La douleur violente, siégeant dans l'hypocondre droit et l'agrypnie secondaire, s'atténuèrent un peu, à la suite de cette intervention ; mais le liquide s'étant reformé très vite, on dut pratiquer, dès le surlendemain, une nouvelle évacuation (9 litres).

En présence de la persistance des douleurs et de l'insomnie, on prescrivit le Sommifène, à la dose XXX gouttes par jour. Ce traitement est suivi six jours de suite. Après la prise de la sixième dose, pendant la nuit, la malade entre dans un délire onirique, avec agitation, hallucinations visuelles, logorrhée et propos incohérents. Cet épisode confusionnel ne dura que quelques heures ; le lendemain matin, Marie B... était de nouveau psychologiquement normale.

En raison de ces troubles, dont l'origine toxique était évidente, malgré la quantité minime du médicament ingéré, on suspend le sommifène, pendant quarante-huit heures et l'on se borne au traitement habituel de l'ascite, avec ponctions répétées et cyanure de mercure. La même médication hypnotique est reprise ensuite à la même dose quotidienne, pendant dix jours. C'est alors, qu'à la nuit tombante, Marie B..., qui souffrait violemment, malgré ses XXX gouttes habituelles, impatiente et anxieuse, ne parvenant pas à s'endormir, s'empara du flacon de sommifène qui avait été oublié sur la table de la salle. Il semble bien qu'elle n'agit point dans

1. Cette observation a fait l'objet d'un article, paru récemment : André Tardieu et André Médioni, *Une contre-indication formelle à l'emploi des dérivés de la malonylurée* (Journal de Médecine de Paris, n° 17, 1924).

un but de suicide, mais, seulement dans le dessein d'en finir, pour quelques heures, avec des souffrances intolérables. De fait, elle avala d'un trait, tout ce qui restait dans le flacon, soit 6 centimètres cubes, ce qui correspond à 0 gr. 60 d'acide diallylbarbiturique, plus 0 gr. 60 d'acide diéthylbarbiturique (véronal) et enfin 0 gr. 30 de diéthylamine. Quelques minutes après Marie B... tomba dans un état d'assoupissement profond, auquel elle devait succomber, au bout de vingt-quatre heures. Cette intoxication aiguë accidentelle, réalisait très précisément le *carus* des anciens auteurs : les stimulants, même les plus violents, ne pouvaient la tirer de sa léthargie ; ses membres étaient inertes, tous ses réflexes étaient abolis, sa respiration calme, mais superficielle et accélérée (26), son pouls petit, filant, à peine perceptible, se comptait à 140, ses extrémités étaient froides et cyanosées ; hyperthermie à 39 degrés. La mort survint par défaillance cardiaque.

L'autopsie n'a pu être pratiquée. On sait d'ailleurs que l'intoxication aiguë, par l'un quelconque des uréides, ne comporte pas d'anatomie pathologique qui soit, à proprement parler, spécifique. Aucune question médico-légale ne se posait, pour notre cas personnel, mais on peut affirmer que la recherche du toxique, selon les indications formulées par René Fabre, applicables à tous les uréides, eût permis de résoudre les différents problèmes.

Cette observation démontre que *l'expression clinique de l'intoxication est la même, quel que soit l'uréide en cause* : véronal ou l'un quelconque des autres dérivés de l'acide barbiturique ou de leurs sels. Il s'agissait ici d'un hypnagogue complexe, mélange de deux sels de diéthylamine (base plus faible que la soude) des deux acides : diéthylbarbiturique (véronal) et diallylbarbiturique.

La survenue, au cours d'un traitement par les uréides, d'un épisode délirant, d'ordre confusionnel, est un obstacle sérieux et il est prudent, dans ce cas bien déterminé, de suspendre définitivement la médication.

Enfin, ce document démontre que les dérivés de la malonylurée, sont des médicaments très actifs dans la cure de l'agrypnie ; mais *qu'il ne faut pas les prescrire chez les sujets atteints de lésions ou d'insuffisance hépatiques*. Cette notion avait été entrevue d'ailleurs par A. Pic et son élève Pénard, dès 1906.

OBSERVATION V (personnelle)

Tentative d'empoisonnement-suicide par l'ingestion de 4 grammes de véronal. Saignée précoce. Léthargie de quatorze heures. Azotémie de courte durée. Rythme d'élimination du toxique.

Le nommé Henri M..., âgé de 49 ans, ancien sous-officier de la Légion étrangère, d'une constitution extrêmement robuste (taille, 1 m. 80 ; poids, 102 kilogr.) exerçant, depuis quelques années, la profession d'infirmier dans une maison de santé de la banlieue parisienne, entre brusquement dans un état comateux, le 24 mars 1924, vers 20 h. 30, au cours d'un repas qu'il prenait dans un restaurant de la rue de Rennes. En présence de l'impossibilité de le tirer de sa léthargie, on le transporte d'urgence à l'Hôtel-Dieu Couché au lit n° 12 de la salle Saint-Charles (1), il est examiné dès son entrée par l'interne de garde, qui, en l'absence de tous renseignements étiologiques susceptibles de le fixer, sur la nature de ce coma et, redoutant l'urémie, pratique aussitôt une saignée abondante de 400 grammes environ (le sang retiré n'a pas été conservé malheureusement).

Henri M... dormit paisiblement pendant quatorze heures et le lendemain matin, lorsque nous l'interrogeons, il répond facilement à toutes nos questions. Avec un esprit très lucide, il nous éclaire sur les causes de sa léthargie.

Il souffrait d'ulcères variqueux suppurants qui le rendaient impotent à tel point que le directeur de la Maison de Santé, dans laquelle il travaillait, bien que très satisfait de ses services, dût le congédier. Quelques mois auparavant, il avait été opéré et le chirurgien avait même pratiqué une greffe de tissus morts qui n'avait donné que des résultats médiocres. En quittant son travail, il se rendit à l'hôpital Saint-Antoine et fut admis dans un service de médecine générale. Mais, dès le lendemain, il dut sortir, car, dit-il, les médecins lui avaient déclaré qu'ils ne pouvaient plus rien pour lui et que son état ne justifiait pas son hospitalisation.

Père de deux enfants, veuf, sans argent, sans situation, ne pouvant régler le montant de sa note à l'hôtel, où il était descendu depuis quelques jours, complètement découragé, il chercha un moyen facile d'en finir avec une existence par trop pesante. Dans une lettre qu'il écrivait au commissaire de police, et dans laquelle il s'excusait du dérangement dont il serait cause, il exprimait ses dernières recommandations et demandait que l'on remette aux soins de sa belle-mère, les souvenirs et les papiers de famille que contenait sa malle et qu'il destinait à ses deux enfants.

Instruit par la lecture des faits divers de la presse quotidienne, il décida de s'empoisonner mortellement par le véronal et il absorba, au commen-

1. Nous remercions vivement M. Blum, chef de clinique à la Faculté (Service du professeur Gilbert) qui a bien voulu nous confier ce malade et nous a permis de suivre l'évolution de ce cas de véronalisme.

cement de son diner, huit cachets de 0 gr. 50, soit 4 grammes de véronal.

Lors de notre examen, c'est-à-dire quatorze heures après la prise du toxique, il se plaint d'un abattement général très marqué, d'asthénie généralisée; mais il ne souffre pas. Il dit avoir un voile devant les yeux, mais il lit cependant très correctement. Les pupilles sont légèrement rétractées et les réflexes iriens d'accommodation à la lumière et à la distance sont paresseux.

Nous notons une inégalité dans l'altération des réflexes tendineux rotuliens, celui de gauche étant à peine perceptible et celui de droite affaibli seulement.

Cette altération des réflexes tendineux n'est pas à mettre sur le compte de l'intoxication actuelle. Notre sujet avoue spontanément avoir eu un chancre syphilitique en 1896. Cette spécificité ancienne se traduit présentement chez lui, par la triade symptomatique suivante, très caractéristique :

1° Inégalité dans l'altération des réflexes tendineux rotuliens ;

2° Ulcérations tibiales latérales, symétriques, étendues, arrondies, gaufrées, friables et pigmentées, reliquats indiscutables d'anciennes gommés syphilitiques, secondairement infectées.

3° Lésions de l'orifice aortique se traduisant par un souffle systolique de la base sans propagation.

La tension artérielle à l'appareil de Vaquez-Laubry, se chiffre à 15 1/2-8.

Le foie déborde de quatre travers de doigts le rebord des fausses côtes; le bord inférieur est sensible à la manœuvre de F. Glénard. Splénomégalie, d'ailleurs ancienne et déjà constatée à l'hôpital Claude-Bernard lors d'une hospitalisation antérieure pour érysipèle.

Pouls 84.

L'enquête neuro-psychiatrique nous éclaire sur les mobiles de sa tentative d'empoisonnement. C'est dans une phase de dépression psychique, de nature afflictive, que ce sujet, ancien sous-officier de la Légion étrangère, né à Hohendolshen, dans le Hanovre, a décidé de se détruire.

« Je ne suis pas neurasthénique, nous dit-il très justement; je ne pense pas constamment à la mort, mais frappé moralement du fait qu'on ne peut pas recevoir à l'hôpital et soigner, un vieux militaire, sans ressources, chargé de famille; n'étant plus dans la possibilité de régler ma note d'hôtel, dans un état de profond découragement, je pensai au véronal. »

Questionné sur les motifs de ce choix et sur les raisons qui l'ont déterminé à prendre 4 grammes de ce toxique, il nous déclare : « Etant collectionneur de papillons et de coléoptères, durant un séjour comme légionnaire, à Madagascar, j'avais toujours sur moi quelques plaques de cyanure de potassium. J'utilisais parfois cette drogue pour empoisonner les chiens sauvages qui rôdaient autour de nos baraques. J'ai eu l'occasion d'observer alors qu'une forte dose ne faisait pas tomber la bête mais déterminait seulement des convulsions et des souffrances. De moindres doses, au contraire, faisaient tomber la bête foudroyée. J'incorporais le poison à des boulettes de viande et je me rendais soigneusement compte de l'effet produit. »

Ainsi ce sujet, intelligent et qui ne manque pas d'un certain don d'obser-

vation, voire même d'expérimentation, se devait d'utiliser son expérience passée. Ainsi s'explique son choix si judicieux de la dose du toxique. Il a choisi le véronal, qu'il avait souvent l'occasion de faire prendre à ses malades et dont il connaissait, nous l'avons vu, la puissance toxique.

Et il est vraisemblable que sans sa constitution physique, extrêmement robuste et, surtout sans l'intervention heureuse de l'interne de garde, cet ancien légionnaire aurait présenté de graves signes d'empoisonnement.

Examens de laboratoire (1) :

1^o *Nuit du 24 au 25 mars 1924.* — Une heure et demie environ après le début du coma, saignée de 400 grammes. Le sang n'a pas été conservé et l'on ignore quelle quantité de véronal a été retirée au cours de cette intervention.

2^o *Analyse des urines du 25 mars (1^{er} jour) :* aspect acajou ; quantité, 1 litre 250 : présence de véronal (1 gr. 63 par litre) ; présence de pigments biliaires, d'urobiline, d'acides biliaires. Traces d'albumine.

3^o *Prise de sang le 25 mars (1^{er} jour) :* traces non dosables de véronal ; *urée sanguine : 0 gr. 53.*

4^o *Liquide céphalo-rachidien, ponction lombaire le 25 mars (1^{er} jour) :* pas de véronal.

5^o *Urines du 26 mars (2^e jour) :* dosage du véronal : 0 gr. 91 par litre ; aspect acajou moins prononcé que la veille ; quantité 2 litres ; présence d'acides et de pigments biliaires ; traces d'albumine.

6^o *Prise de sang le 26 mars (2^e jour) :* traces de véronal.

7^o *Prise de sang le 27 mars (3^e jour) :* traces infimes et non dosables de véronal ; *urée sanguine : 0 gr. 49.*

Remarquons que les analyses de sang et de liquide céphalo-rachidien ont porté sur une trop petite quantité de liquide, pour permettre un dosage précis (90 cmc. de sérum dans le cas le plus favorable ; 10 cmc. de liquide céphalo-rachidien).

Voici la technique qui fut employée :

500 centimètres cubes d'urine, déféqués par 50 centimètres cubes de sous-acétate de plomb. Après filtration, l'excès de plomb est éliminé par addition d'une solution de SO^4Na^2 saturée. Une nouvelle filtration permet d'obtenir une liqueur faiblement colorée que l'on agite, à plusieurs reprises, avec 50 à 75 centimètres cubes d'éther qui dissout le véronal. La solution étherée est desséchée au moyen de SO^4N^2 anhydre et l'éther est distillé. Le résidu obtenu, en général cristallisé, est pesé.

L'identification du produit isolé s'effectue au moyen des réactions suivantes :

1^o Une solution aqueuse, légèrement acide au tournesol, est précipitée par une solution de nitrate de mercure (Codex).

2^o Une partie du résidu (1 à 2 centigr.) est dissoute dans quelques gouttes d'eau faiblement acide (NH^3), dans un verre de montre. La solution est additionnée d'un volume égal de solution de nitrate d'argent ammoniacale, préparée suivant les indications données précédemment. Il

1. Ces différentes analyses ont été pratiquées par notre ami Borin, interne en pharmacie à l'Hôtel-Dieu.

se forme rapidement un précipité blanc qui redissout dans un peu d'eau à la température du bain-marie et cristallise, par refroidissement, dans les formes décrites par Van Ittalie et Van der Ween.

Cette observation est instructive de divers points de vue : elle met bien en évidence le rôle utile de la saignée, abondante et précoce, dans la cure du barbiturisme aigu. Elle montre l'importance de l'analyse neuro-psychiatrique de tels sujets et les conclusions pratiques, d'ordre médico-légal, qu'elle peut suggérer. Enfin, outre le rythme de l'élimination du toxique, elle nous a permis d'établir que l'intoxication aiguë par les uréides dérivés de la malonylurée, dans certains cas, tout au moins, provoque une azotémie transitoire et de courte durée.

OBSERVATION VI (personnelle)

Tentative d'empoisonnement-suicide par ingestion de 10 cachets de véronal à 0 gr. 50 ou à 0 gr. 25 (?). — Léthargie. — Constitution mythoplas-tique. Guérison au bout de trois jours.

Une jeune fille de 24 ans, Eléonore B..., employée de bureau, fut conduite à l'Hôtel-Dieu, le 9 octobre 1924, à 2 heures du matin, dans un état léthargique.

Il s'agissait d'une intoxication aiguë, consécutive à l'ingestion volontaire, en une fois, de 10 cachets de véronal dont nous n'avons pas pu préciser la teneur.

Dès son entrée, la cause de cette léthargie étant connue, par les dires de la personne qui l'accompagnait, l'interne de garde essaya, mais en vain, de provoquer le vomissement (titillation de la luette, attouchement du pharynx) ; la prise du toxique remontait à plus de deux heures et il ne fut point fait de lavage d'estomac. Pendant la première nuit, elle était animée de mouvements spontanés très violents qui, à plusieurs reprises, la projetèrent hors de son lit.

Le lendemain matin, au cours de notre premier examen, Eléonore B... était plongée dans une profonde léthargie ; nul stimulant ne pouvait la tirer de son assoupissement. Cependant les excitations externes (piqûres, pincements, etc...) provoquaient des réactions paradoxales : c'était soit des mouvements de défense, instantanés et vifs, soit au contraire une impassibilité absolue. Elle était animée, en outre, d'un tremblement à grandes oscillations et de quelques secousses musculaires,

Les membres étaient inertes, la résolution musculaire complète. Le pouls battait à 118 ; la température s'élevait à 37°4. Cependant la respiration était un peu accélérée (22-24 à la minute). Les réflexes tendineux étaient très vifs. Le réflexe abdominal manquait complètement. Les

pupilles, de dimensions normales, réagissaient vivement à la lumière. Nous notions encore le dermographisme et une légère bulle d'herpès, siégeant à la lèvre inférieure, mais aucun exanthème.

Une saignée de 275 grammes fut pratiquée vers la douzième heure de cette intoxication (1).

A la fin de la matinée, vers midi, Eléonore B... sortit cependant de sa torpeur et les résultats de l'interrogatoire méritent d'être consignés. Disons d'abord qu'elle ne s'exprimait qu'avec lenteur, avec embarras, en cherchant ses mots. Elle nous confia qu'à la suite de quelque déconvenue, d'ordre affectif, elle avait décidé de s'empoisonner par le véronal et ce disant, elle manifeste son vif étonnement de se retrouver réveillée : « J'ai lu les journaux, dit-elle, je sais que l'on peut mourir en prenant du véronal. J'en ai acheté dix cachets, dans diverses pharmacies et, répondant à ma curiosité et à mes craintes simulées, un pharmacien m'a déclaré, en me donnant deux cachets de 0 gr. 50 seulement que, dix cachets semblables seraient suffisants pour amener la mort. »

Au cours de l'interrogatoire, elle s'accroche toujours aux paroles que nous lui adressons, exprimant des pensées tristes, marquant ainsi sa dépression psychique manifeste.

Mais, l'enquête neuro-psychiatrique nous révéla encore un autre élément intéressant : la constitution mythomane de cette jeune fille ; elle nous avoue qu'elle a parfaitement entendu toutes les phrases, prononcées près de son lit, lors de la visite du chef de service, quelques heures auparavant et, elle nous répète, assez exactement, quelques bribes de la conversation ; elle déclare s'être « bien intéressée à tout ce qui avait été dit sur son compte ». Elle trouve le chef de service très gentil et elle souligne ses dires de quelques sourires. Elle présente même un peu de maniérisme. Enfin, interrogée sur les circonstances qui l'ont déterminée, elle donne des réponses contradictoires.

Un examen de sang, pratiqué alors qu'elle n'était pas encore sortie de sa léthargie, nous a fourni les renseignements suivants :

Globules blancs.....	5.600
Globules rouges.....	4.500.000

Formule hémoleucocytaire :

Polynucléaires	80
Grands mononucléaires.....	2
Moyens mononucléaires.....	14
Eosinophiles	5 à 6
Lymphocytes.....	0

Dans la journée, elle dormit sans discontinuer. Ce n'est que sur la fin du jour qu'elle put uriner (500 cc.) grâce à l'application d'une compresse chaude. Le soir, la température était descendue à 36°2.

Le deuxième jour de cette intoxication, son pouls battait à 76, sa tem-

1. Le dosage de l'urée sanguine nous a indiqué la présence de 0 gr. 18 d'urée par litre de sang.

pérature était redevenue normale ; les réflexes cornéen et abdominaux étaient normaux.

Cependant, l'oligurie persista jusqu'au quatrième jour. A ce moment, seulement, la somnolence disparut complètement et cette jeune fille ne se plaignait plus que d'asthénie et de courbatures douloureuses des mollets et des masses sacro-lombaires.

Nous avons recherché le véronal dans les urines ainsi que dans le liquide gastrique rendu le lendemain de la prise du toxique. Voici les résultats de ces analyses (1) :

1° Liquide gastrique : 0 gr. 03 de diéthylmalonylurée dans 65 centimètres cubes de liquide gastrique ;

2° Sang : traces indosables de véronal dans 50 centimètres cubes de sang.

3° Urines : 0 gr. 30 de véronal dans 450 centimètres cubes d'urine.

Réaction de Hay : négative.

Réaction de Grimbert : négative — ; pas d'urobiline.

Traces d'urobilinogène.

Cette observation est intéressante par l'apparition, chez une mythomane, d'une intoxication aiguë volontaire, par un hypnotique. Dès lors un diagnostic délicat se posait entre la mythoplastie, qui peut réaliser la léthargie typique, et la léthargie véronalique.

Sur la constatation de l'abolition des réflexes abdominaux, nous avons posé le diagnostic de l'intoxication, qui fut vérifiée par la recherche du toxique. Ce signe ne présente pas une valeur absolue ; cependant, nous avons noté, chez plusieurs malades, la persistance de ce réflexe dans le pithiatisme. S. Goldflam (2) a d'ailleurs insisté récemment sur la conservation des réflexes abdominaux dans l'hystérie ainsi que sur leur valeur diagnostique.

Chez notre sujet, le pithiatisme demeure avéré et a joué, très probablement, un rôle important comme mobile, au moment de la décision. Il est possible que pour attirer l'attention, cette mythomane ait simulé le suicide en absorbant une quantité de véronal qui était insuffisante à déterminer la mort. Sur la quan-

1. Nous n'avons pu analyser que les urines du premier jour. Il fut impossible de recueillir celles des deux jours suivants, malgré les plus formelles recommandations et en dépit d'une surveillance sérieuse, cette mythomane s'ingéniait à perdre ses urines comme si elle craignait que l'on ne retrouve pas dans celles-ci une suffisante quantité de toxique.

2. S. Goldflam, *Rev. de Méd.*, t. XL, n° 9, septembre 1923.

tité de toxique ingéré, elle se garde bien, en effet, de fournir des précisions ; c'est ainsi notamment qu'elle ignore la quantité qui se trouvait dans chaque cachet.

Signalons pour terminer l'*éosinophilie* constatée au cours de cette intoxication. C'est là un fait isolé dont nous ne sommes en mesure, présentement, de tirer aucune déduction.

OBSERVATION VII (1)

*Tentative d'empoisonnement-suicide par la diallylmalonylurée (2 gr. 40.)
Fugue. Léthargie pendant quarante-huit heures. Exanthème érythémateux et fugace au troisième jour. Saignée de 200 grammes. Guérison.
Rythme d'élimination du toxique.*

Mme Christiane C..., âgée de 25 ans, lingère, fut amenée à l'Hôtel-Dieu, le 12 octobre 1924, à 9 heures du soir, dans un état comateux. Il s'agissait d'une intoxication aiguë dont la cause (diallylmalonylurée) avait été diagnostiquée par un médecin de la ville.

A son entrée, nul stimulant ne pouvait la tirer de sa léthargie ; sa respiration était stertoreuse. Pendant la nuit, elle demeura plongée dans cet état profond d'assoupissement, sans agitation. Elle marmonnait constamment. Incontinence d'urines.

Le lendemain de la prise du toxique, c'est-à-dire à la douzième heure, lorsque nous l'examinons pour la première fois, les excitations, mêmes légères, sont capables de la tirer de son sommeil. Aux questions que nous lui posons, elle répond avec beaucoup d'embarras et de lenteur ; elle ne trouve que très difficilement ses mots, sa parole est pâteuse. Dans le contenu de ses réponses brèves, nous percevons distinctement les mots de « Dial » et de « Véronal ». Les réflexes tendineux rotuliens, abdominaux et cornéens n'étaient pas abolis ; les pupilles, de dimension normale, réagissaient à la lumière. Le rythme respiratoire n'était pas modifié, le pouls battait régulièrement à 88, la température se chiffrait à 37°8.

Une saignée de 200 grammes fut aussitôt pratiquée.

Pendant les vingt-quatre heures suivantes, elle demeura dans cet état d'assoupissement ; de temps à autre, elle sortait de sa torpeur et réclamait à boire.

Le 14 octobre 1924, au second jour de cette intoxication, la température était de 36°6, son pouls battait à 80. Quand nous la réveillions, elle nous adressait des réponses plus aisées et plus rapides. Le foie n'était pas augmenté de volume, la palpation par la méthode de Glénard ne réveillait aucune sensibilité dans l'hypocondre droit.

Le 15 octobre 1924, au troisième jour, Christiane C... est complètement

1. Cette observation fera l'objet d'un prochain travail, rédigé en collaboration avec notre ami Blondel.

réveillée. Elle se plaint d'un prurit constant du genou gauche. Il siège, en effet, sur la face interne du genou, et sur la région de la rotule, un érythème rouge vermillonné, remontant à quatre travers de doigts au-dessus du bord supérieur de la rotule, érythème très prononcé à la partie médiane et qui se dégrade progressivement à la périphérie. A la partie inférieure, il se prolonge sous la forme d'un piqueté rose, disposé en traînées, indiquant le sens de la propagation future. Cet érythème prurigineux est strictement unilatéral, s'efface à la pression et s'accompagne d'une élévation de la température locale.

A bout de trente-six heures apparut un érythème semblable à la fesse gauche. L'évolution, extrêmement fugace, de cet exanthème se termina par une faible desquamation.

Cette intoxication détermina, dans les derniers jours, une asthénie très marquée avec courbatures musculaires douloureuses.

L'analyse chimique du sang, prélevé à la douzième heure de l'intoxication, a révélé des traces indosables de Dial. L'urée sanguine s'élève à 0 gr. 44. Du point de vue hématologique,

Globules blancs.....	6.000
Globules rouges.....	4.000.000
Hémoglobine.....	90.0/0

Formule leucocytaire :

Polynucléaires.....	80
Grands monos.....	10
Moyens monos.....	10
Eosinophiles.....	0
Lymphocytes.....	0

La recherche de la diallylmalonylurée dans les urines, a fourni les résultats suivants (1) :

Le 13 octobre 1924, 0 gr. 35 de Dial pour 500 cmc.

Le 14 octobre 1924, 0 gr. 28 de Dial pour 500 cmc.

Le 15 octobre 1924, 0 gr. 15 de Dial pour 500 cmc.

Pas de cylindrurie, ni de glycosurie, ni d'albuminurie ; présence de traces de sels biliaires et d'urobiline.

Ajoutons l'oligurie jusqu'au deuxième jour seulement ; sous l'influence de la théobromine, le taux des urines s'est rapidement relevé (500 cmc. les deux premiers jours, 1 litre les jours suivants).

L'analyse psychiatrique, comportant l'interrogatoire de notre sujet et d'une personne de son entourage, nous a fourni quelques renseignements :

1. Ces chiffres, ainsi que ceux qui figurent dans notre observation V indiquent que le véronal (ou les corps de la même série), éliminé en nature par les urines, ne représente qu'une faible partie de la quantité ingérée. Une portion importante se transforme dans l'organisme, déterminant une azotémie transitoire. Enfin l'élimination urinaire s'étage sur plusieurs jours.

d'humeur ombrageuse, parfois susceptible, Christianne C... ne se confie que très difficilement. Depuis trois mois elle connaissait les vertus hypnotiques du Dial dont elle usait, chaque fois qu'elle souffrait de maux de dents ou d'insomnie. A cet hypnagogue, elle associait volontiers quelques comprimés d'aspirine, réalisant ainsi une médication analgésique et hypnotique parfaitement efficace. Depuis quelques jours déjà elle se sentait triste et déprimée et c'est à la suite de chagrins qu'elle décida de s'empoisonner. Elle ne veut pas préciser davantage les circonstances qui l'ont déterminée. Bref, dépression psychique anxieuse de nature probablement afflictive.

C'est dans un café des environs de la gare Saint-Lazare que le 12 octobre 1924, à 8 heures du soir, sans avoir diné, elle absorba le contenu de deux tubes de Dial, soit 24 comprimés de 0 gr. 10. Elle pensait « que cela suffirait ». Après la prise du toxique, elle eut encore le temps d'écrire deux lettres qu'elle n'a pas consenti à nous communiquer. Une demi-heure après, environ, elle sortit du café désorientée, ne sachant pas où aller, dans l'incapacité de se décider à prendre le métropolitain ; elle se mit à marcher rapidement, sans se rendre compte du chemin qu'elle parcourait. A partir de ce moment, plongée dans un véritable état de rêve, elle n'a conservé aucun souvenir.

Elle a été trouvée égarée et somnolente dans la rue d'Aboukir. Un médecin consulté put lui tirer quelques réponses, suffisamment précises, pour lui permettre de rédiger un certificat, comportant le diagnostic d'empoisonnement par le Dial ou le véronal.

Il est intéressant d'insister sur ces troubles caractéristiques, sur cette *fugue à travers les rues de Paris*, qui rappelle les *phénomènes de Schlafrauch*, décrits par Kraft-Ebing. Cette observation met en évidence le rôle pathogénique, joué par les hypnotiques, dans la genèse de tels accidents.

CONCLUSIONS

I. — Les dérivés de la malonylurée sont des hypnagogues puissants, susceptibles de déterminer, quand ils sont ingérés à doses toxiques, toute une série de troubles graves, relevant de l'imprégnation du système nerveux cérébro spinal et de l'atteinte de la fonction hépato-rénale. L'expression clinique est la même, quel que soit le produit en cause, véronal ou l'un quelconque des dérivés de l'acide barbiturique ou de leurs sels.

II. — Les doses toxique et mortelle de ces médicaments sont d'une extrême variabilité. Pour le véronal, la dose toxique oscille entre 1 et 10 grammes et la dose mortelle entre 2 et 14 gr., avec une bien plus grande fréquence au-dessus de 5 grammes.

III. — Le barbiturisme aigu se traduit toujours par le coma, plus ou moins profond et plus ou moins durable, selon la dose de toxique ingéré et la susceptibilité individuelle du sujet. Parmi les autres signes, les plus constants sont, par ordre de fréquence : les symptômes urinaires, la dysarthrie, les troubles mentaux, d'ordre confusionnel avec onirisme hallucinatoire, les exanthèmes, les troubles oculaires.

IV. — L'intoxication subaiguë par le véronal détermine parfois l'ophtalmoplégie externe, toujours fugace, semblable à celle que l'on observe communément dans les intoxications par le plomb, l'oxyde de carbone ou l'alcool. La diplopie peut être la cause d'erreurs de diagnostic : elle simule celles de l'encéphalonévrite épidémique et de la mythoplastie.

V. — Les symptômes urinaires sont très variables : albuminurie, cylindrurie, glycosurie ; anurie, oligurie ou polyurie.

L'oligurie est cependant le phénomène le plus fréquent au cours de cette intoxication. L'hématoporphyrinurie est plus souvent observée dans le sulfonalisme que dans le barbiturisme. Parmi les signes urinaires, ceux qui marquent l'atteinte de la fonction hépato-rénale, sont les plus utiles à rechercher : présence de sels et de pigments biliaires, d'urobiline dans les urines, etc...

VI. — La constatation d'altérations hépatiques, organiques ou fonctionnelles, quelle que soit leur étiologie (cirrhoses, tuberculeuse, syphilitique ou alcoolique, paludéenne, etc...) est une contre-indication formelle à l'emploi des uréides barbituriques. Le véronal ou ses succédanés peut être utilisé pour l'exploration fonctionnelle du foie, mais cette épreuve ne saurait être considérée comme vraiment inoffensive.

VII. — Les troubles de la parole, la dysarthrie paréto-spasmodique, associés à l'oligurie, doivent faire soupçonner le barbiturisme latent.

VIII. — Les accidents psychopathiques ne présentent pas de caractères autonomes : la psychose véronalique décrite par Hans Laehr est calquée sur la psychose alcoolique. Quant à l'ivresse barbiturique, elle simule celle que l'on observe dans le chloralisme et l'alcoolisme.

IX. — Les exanthèmes observés dans le barbiturisme subaigu sont d'un polymorphisme extrême et ne peuvent pas orienter le diagnostic. Ils ressemblent à toutes les toxidermies. Cependant, ils sont toujours prurigineux.

X. — Le diagnostic clinique de cette intoxication aiguë est parfois fort malaisé. Il se ramène toujours au diagnostic différentiel des comas d'origine externe. Parmi les comas dus à l'ingestion excessive d'hypnagogues, la distinction peut être faite, entre le sulfonalisme et le barbiturisme, sur la constatation des altérations sanguines et de l'hématoporphyrinurie, si

fréquentes dans les accidents provoqués par les hypnotiques de la série cétonique.

XI. — La caractérisation chimique et micro-chimique, des points de vue pharmaceutique et toxicologique, est toujours possible par l'analyse des urines, du sang et du liquide céphalo-rachidien. En l'absence de lésions spécifiques, le diagnostic *post-mortem* ne peut être fait que par l'analyse toxicologique des viscères.

XII. — Le pronostic de l'intoxication aiguë par les dérivés de la malonylurée ne repose pas sur la quantité de toxique ingéré, ni même sur la persistance du coma ? Les facteurs de gravité sont la constatation du carus, comportant la paralysie des muscles respiratoires et fréquemment le rythme de Cheyne-Stokes ; l'apparition des complications pulmonaires et cardiovasculaires ; la survenue de l'hématoporphyrinurie ou de la néphrite hémorragique aiguë.

XIII. — L'analyse neuro-psychiatrique des sujets qui ont tenté de s'empoisonner par le véronal, révèle toujours une constitution nettement psychopathique. Il est possible de les distinguer en psychopathes anxieux qui, en état de suicide aigu absorbent, impulsivement, une grande quantité d'hypnotique ; et en délirants chroniques, atteints véritablement de suicide chronique, qui préparent méthodiquement et obstinément le plan détaillé de leur empoisonnement.

Quelques hystériques, impuissants à simuler un état léthargique, s'adressent à ces hypnagogues afin d'attirer l'attention de leur entourage et des médecins. Enfin, les toxicomanes absorbent volontiers des doses toxiques d'hypnagogues sans que l'on puisse pour cela décrire une toxicomanie au véronal.

XIV. — Parmi les indications thérapeutiques, nous insistons spécialement sur le rôle curateur joué par la saignée abondante. Nos trois dernières observations personnelles démontrent l'efficacité de cette intervention.

La prophylaxie du barbiturisme repose sur les principes

énoncés par von Noordmann et par Cimbal applicables à tous les sujets en état de suicide aigu. Mais elle n'atteint pas les malades en état de suicide chronique.

XV. — L'azotémie transitoire que nous avons relevée au cours de l'intoxication aiguë par le véronal, est un argument qui plaide en faveur de la pathogénie que nous avons esquissée, à savoir que les hypnotiques réalisent, même à dose thérapeutique, un léger coma à la fois urémique et alcoolique.

Les points de ressemblance avec l'encéphalite épidémique, permettront peut-être de découvrir, dans le processus d'action des barbituriques, une interprétation pathogénique de l'encéphalo-névrxite.

XVI. — Une dernière conclusion se dégage de ce travail : elle est d'ordre médico-légal et social :

Par sa fréquence rapidement croissante et par sa gravité réelle, l'intoxication aiguë volontaire par le véronal ou les autres dérivés de la malonylurée, constitue un danger inquiétant pour notre pays. En conséquence, des mesures urgentes s'imposent tendant à réglementer la vente de ces produits. L'expérience des nations voisines justifie le bien-fondé de telles mesures. Il est opportun de classer tous les hypnagogues barbituriques dans l'un des tableaux de substances vénéneuses, prévus par le décret des 19 et 20 septembre 1916.

Vu, le Président de la thèse
DESGREZ

Vu : le Doyen
ROGER

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris
P. APPELL

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Nous ne faisons figurer ici que les articles et travaux relatifs à l'intoxication aiguë ou subaiguë, par le véronal ou les autres dérivés de l'acide barbiturique ; des points de vue pharmacodynamique et thérapeutique, nous n'indiquerons que les articles qui ont été cités au cours de cette étude.

ANNÉE 1903

- Fischer (E.) et von Mering.* — Sur une nouvelle classe d'hynoptiques (Thérapie der Gegenwart, fasc. 3).
Berent (W.). — Sur le véronal (Therapeutische Monatshefte, juin).
Raschkow (H.). — Le véronal, nouvel hypnotique (Wiener Klinische Rundschau, n° 11, p. 744).
Verhaagen. — Le véronal (Journal médical de Bruxelles, n° 43).
Montagnard. — Journal de physiologie et de pathologie générale, p. 779.

ANNÉE 1904

- Hald.* — Empoisonnement par le véronal (Centralbl. f. Nerven- und Psych., n° 173, avril).
Masay (F.) et Drappier (L.). — Contr. à l'étude du véronal (Journal médical de Bruxelles, n° 25, 23 juin).
Gerhartz. — Empoisonnement par le véronal (Centralb. f. Nerven- und Psych.).
Landenheimer. — Véronalisme (Thérapie der Gegenwart, p. 47).
Erhlich. — Empoisonnement par le véronal (Centralb. f. Psych.).
Molle et Kleist. — Caractérisation qualitative et quantitative du véronal (Archiv. der Pharmazie, Bd. 242, p. 401).
Clarké. — Empoisonnement par le véronal (Lancet, n° 4195, 23 janv.).
Fenger (Just.). — Trois cas d'empoisonnement par le véronal (Ugeskr. f. Læger Kobenh).
Marie (P.). — Le véronal antispasmodique (Soc. de Neurol., 7 janv.).
Dumond et Caillan. — Le véronal (Journal de médecine interne, 1^{er} août).
Botscharow. — Russky wratschnaya, n° 6.
Dufaur. — Contr. à l'emploi thérapeutique de la diéthylmalonylurée. Thèse de Bordeaux.

ANNÉE 1905

- Labougle.* — Le véronal. Thèse de Lyon, janv.
Harnack. — Munchner med. Wochenschrift, n° 47.
Alexander. — Note sur le véronal considéré comme hypnotique et sédatif des maladies mentales (The journal of mental Science, p. 212, janv.
Combemale. — Le véronal contre les tremblements (Province médicale, 9 déc.).
Bourilhet. — Thèse de Paris, mars et Presse médicale, 20 mai.
Boufle (Paul). — Les indications thérapeutiques dans le traitement de l'insomnie (Progrès médical, 2 octobre).
Kress (H.). — Sur le véronalisme (Kor. Bd. d. allg. Merchlenb. Aertztever, Rostock, et Thérap. Monatschrift. Berlin).
Hoppe. — Un cas de véronalisme chronique (Deutsche med. Wochenschr. Leipz. und Berlin).
Alter (W.). — Discussion sur le véronal (Munchner med Wochenschr, n° 11, p. 514).
Lewinski. — Un cas d'empoisonnement par le véronal (Zahnarztl Runschau. Berlin).
Kuhn (J.). — Un cas d'empoisonnement par le véronal (Hosp. Tid. Kobenh).

ANNÉE 1906

- Penard (J.-B.).* — Etude clinique sur le véronal. Thèse de Lyon.
Denis (A.-J.). — Etude clinique du véronal. Thèse de Bordeaux.
Morchen. — Therapeutische Monatshefte, août.
Linke. — Véronal (Thérapie Neuheiten, 14 nov.).
Bousquet. — Soc. de Thérapeutique, 14 nov.
Lebeaupin. — Soc. de Thérapeutique, 16 oct.
Opitz (G. W.-H.). — Contr. à l'étude de l'isopral et du véronal. Breslau.
Hampke (G.). — Sur l'empoisonnement par le véronal. Leipzig.
Umber (F.). — Sur le véronal et l'empoisonnement par le véronal (Med. Klin. Berlin).
Zörnlaib. — Un cas d'empoisonnement par le véronal (Wien Med. Woch).
Kobert. — Traité des intoxications. Leipzig.

ANNÉE 1907

- Bulkley (L.-D.).* — Eruption par le véronal (J. Am. M. Ass. Chicago).
House (W.). — Eruption par le véronal (J. Am. M. Ass. Chicago).
Lyons (E.). — Une expérience avec le véronal (British Med. Journ. Londres).
Pokotilo (W.). — Véronal et narcose par le chloroforme (Zentralblatt für Chirurg. Leipzig).
Schmidt (H.). — Sur le véronal (Psychiat. Neurol. Woch.).
Strassner (Horst). — Véronal et proponal. Rostock.

- Zengerly*. — Deux cas d'exanthème par le véronal (Strassb. Med. Zeit.).
Gwozdecki (T.). — Un cas d'empoisonnement-suicide par le véronal (Lwow. tygodn. lek.).
Nienhaus (E.). — Un cas d'empoisonnement par le véronal (Cor. Bl. f. Schweiz Aerzte, Basel).
Rapp (G.). — Un cas d'empoisonnement par le véronal (Gyogyaszat. Budapest).
Stucky (T.-H.). — Un cas d'empoisonnement par le véronal (Louisville Month. J.-M. et Surg., 1907-1908).
Wooley (P.-G.). — Erythème par le véronal (J. of the Amer. Med. Ass., déc.).
Zeisler (J.). — Erythème par le véronal (J. of the Amer. Med. Ass., 29 juin).
Pouchet. — Précis de Pharmacologie. Paris.

ANNÉE 1908

- Panzer* (T.). — Etude médico-légale sur le véronal (Vierteljahr für gerichtl. med. Berlin).
Koch (P.-F.-T.). — Empoisonnement par le véronal (Nederl. Tijdschrift v. Geneesk. Amsterdam).
Neumann (H.). — Empoisonnement par le véronal et glycosurie (Berlin Klin. Woch.).
Steinitz (E.). — Sur la symptomatologie, le pronostic et le traitement de l'empoisonnement aigu par le véronal (British Med. J. Londres).

ANNÉE 1909

- Davies* (H.-H.). — Un cas d'empoisonnement par le véronal (British Med. J.).
Walker (F.-F.). — Un cas fatal d'empoisonnement par le véronal (The Lancet, Londres).
Eckel. — Un cas d'intoxication aiguë par le véronal (New-York Med. J.).
Ivanoff. — Véronalisme simulant la léthargie hystérique (Journ. Neuro-path. i Psikhiat. Korsakowa-Mosk).
Jacoby (C.). — Contribution à l'étude médico-légale de l'intoxication aiguë par le véronal (Viertelj. f. Gericht. Med. Berlin).
Van Engelew (A.). — Contribution à l'étude de l'empoisonnement par le véronal (Arch. Soc. méd. légale de Belgique, Bruxelles).

ANNÉE 1910

- Rosendorff*. — Un cas d'empoisonnement par le véronal (Berlin Klin. Woch., n° 20).
Klaussner (de Prague). — Auto-observation de véronalisme (Fortsch. der Medizin, n° 34).
Grandclément. — Véronalisme chronique (Lyon médical, n° 30, 24 juil.).
Katzenstein. — Véronal et véronal-sodique (Deutsche Med.).

- Martin (Mary-E.)*. — Un cas d'empoisonnement par le véronal (British Med. J. Londres).
- Sowden (G.-S.)*. — Un cas d'empoisonnement par le véronal (British Med. Journal. Londres).
- Ide.* — Inconvénients du véronal (Rev. méd. de Louvain).
- H. (W.-M.)*. — Empoisonnement par le véronal (Brit. Med. Journ.).
- Van der Porten*. — Le traitement du delirium tremens par le véronal (Therapie der Gegenwart. Berlin).
- Moller (V.-F.)*. — Traitement du delirium tremens par le véronal (Boston med. and Surg. Journal, 20 janv.).
- Bachem*. — Expérimentation sur le véronal (Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakologie. Leipzig).
- Mc Naughton (Stewart)*. — Empoisonnement par le véronal (British med. Journ., 13 août, p. 375 et 376).
- Tamburini (Arrigo)*. — Le véronalisme (Revista sperimentale di Frenatria, 15 juin).

ANNÉE 1911

- Klausner (E.)*. — Albuminurie au cours de l'intoxication par le véronal (Klin. Therap. Wochen. Berlin).
- Bachem*. — Expérimentation sur l'animal du véronal (Klin. Therap. Wochen. Berlin).
- Heiduska (A.)*. — Etude médico-légale sur le véronal (Arch. der Pharm. Berlin).
- Noorden (V. Carl)*. — Sur le véronal (Die Therapie der Gegenwart, juin).
- Lichtenstern*. — Un cas d'intoxication aiguë par le véronal et le pyramidon (Mitt. d. Gesell. f. inn. med. und Kinderh. in Wien).
- Rœmer*. — Etude sur le véronal (Archiv. f. Exper. Patholog., n° 66).
- Grober*. — Biochem. Zeitschrift, B. 331.

ANNÉE 1912

- Coulomb*. — Traitement du mal de mer par le véronal (Archiv. de Méd. navale, juin).
- Tholl (Karl)*. — Sur l'empoisonnement aigu par le véronal et son traitement. Bonn, H. Ludwig, 28 p., in-8°.
- Earp (S. E.)*. — Un cas d'empoisonnement par l'ingestion de 100 grains de véronal (Indianapolis Med. Journal).
- Stirling*. — Un cas d'empoisonnement par le véronal (caractérisation) (Austral. Med. Journ. Melbourne, 1912-1913).
- Godart*. — Emploi du véronal et du véronal-sodique contre le mal de mer et le mal de chemin de fer (Le Scalpel. Liège, 1912-1913).
- Howell (B. W.)*. — Quelques notes sur un cas d'empoisonnement par le véronal avec caractérisation (St. Barth. Hosp. Journ. Londres, 1912-1913).

- McCrae (J.) et Colledge (W. C.).* — Deux cas d'empoisonnement par le véronal (Pharm. Journ. Londres).
- Pollitzer (S.).* — Empoisonnement par le véronal (J. Cutan. Dis. ind. Syth. New-York).
- Laehr (H.).* — Un cas de psychose aiguë au cours du véronalisme (Allg. Zeitschr. f. Psych. Berlin).
- Maclean (I. C.).* — Un cas fatal et prolongé de coma véronalique ayant duré neuf jours (The Lancet. Londres).
- Fraser.* — Un cas fatal d'empoisonnement par le véronal (120 grains) (British Med. Journ., t. II, p. 72).

ANNÉE 1913

- Grisslich.* — Sur le véronalisme (Mediz. Klin., n° 46).
- Willcox (W. H.).* — Les intoxications par le véronal (The Lancet, n° 4704).
- Cimbal.* — Prophylaxie du véronalisme (Munch. Med. Woch., n° 47).
- Vallon (Ch.) et Bessière.* — Véronalisme (Encéphale, mars).
- Willcox (W. H.).* — Remarques sur le véronal (British Med. Journ., p. 140. Londres, 16 août).
- Rosselo (H. J.).* — Quelques cas d'intoxication par le véronal (Semana Med. Buenos-Ayres).
- House.* — La thérapeutique du véronal (Thérap. Gaz. Detroit).
- Chitty (A. G.).* — Un cas d'empoisonnement par le véronal (The Lancet. Londres, 5 avril).
- Alexander (J. B.).* — Un cas non fatal d'empoisonnement par le véronal (British Med. Journ. Londres, 5 juill.).
- Bayer Co Ltd.* — Empoisonnement par le véronal (Brit. Med. Journ.).
- Laing (E. A. R.).* — Un cas d'empoisonnement par le véronal (British Med. Journ. Londres, 8 février).
- Pernet.* — Deux cas d'exanthème par le véronal (Brit. Med. Journ.).
- Willcox et Spilsbury.* — Empoisonnement par le véronal (The Lancet, p. 547).
- Hove.* — Empoisonnement par le véronal (Brit. Med. Journ., 15 mars).

ANNÉE 1914

- Fraser (Margaret H.).* — Notes sur deux cas d'empoisonnement par le véronal (The Lancet, n° 25).
- Carafoli (A.).* — Un cas d'empoisonnement par le véronal (Gazz. d. Osp. Milano).
- Lazell (E.-W.).* — Un cas fatal d'empoisonnement par le véronal (Deuwer Med. Times, 1914-1915).
- Fleury (M. de).* — Médications des insomnies (Biblioth. de Thérap., mai).
- Swift (E.).* — Un cas d'empoisonnement par le véronal (Calif. State I. Med. San Francisco).
- Munro (J.-M.-H.).* — Empoisonnement par le véronal avec caractérisation (125 grains) (Brit. Med. Journ. Londres, 18 avril).

- Russel (E.) et Parker (G.).* — Un cas fatal d'empoisonnement, caractérisation de la drogue dans les tissus et l'urine (British Med. Journ. Londres, 18 avril).
- Souper (H.-R.).* — Empoisonnement par le véronal (100 grains) (Brit. Med. Journ. Londres, 9 mai).
- Jansch (H.).* — Sur le véronal (expérimentation) (Beitragz. gericht. Med. Leipzig und Wien).
- Juarros (César).* — Un cas de véronalisme aigu (Siglo Med. Madrid).
- Dick (M.-I.).* — Un cas d'empoisonnement par le véronal (Brit. Med. J. Londres, 18 avril).

ANNÉE 1915

- Schneider.* — Véronal et délire (Allg. Zeitschrift f. Psych. Berlin).
- Wood (H.).* — Relations entre le véronal, le sulfonal et le trional (J. Am. Med. Ass., 10 avril, n° 15, t. LXIV, p. 1265).

ANNÉE 1916

- Schubiger (R.).* — Empoisonnement par le véronal avec issue fatale (Cor. Bl. f. Scheiw Aerzte. Basel).

ANNÉE 1917

- Oppenheim (H.).* — De la connaissance de l'empoisonnement par le véronal et des troubles fonctionnels de la vue (Deutsche Zeit. fur Nervenhe. Leipzig).
- Fog (F.).* — Empoisonnement par le véronal (Ugeskr f. Læger Kbenh).

ANNÉE 1918

- Tunmann.* — Caractérisation microchimique du véronal (Journ. de Pharm. et de Chim., vol. XVII, p. 375).
- Le Roy des Barres et Bouvelot.* — Bull. de la Soc. Méd.-Chirur. de l'Indo-Chine, déc.
- Gautier (P.).* — Quatre cas d'intoxication par le véronal (Rev. Méd. de la Suisse Romande (641-647). Genève.

ANNÉE 1919

- Rosenberger.* — Un cas fatal d'intoxication par le luminal et l'opium (Med. Klin. Berlin).
- Haeber (E.).* — Un cas d'empoisonnement par le véronal avec issue fatale, (München Med. Woch.).
- Seldin-David Meier.* — Sur l'empoisonnement par le véronal. Zurich.

- Römer (C.)*. — Etat des pupilles au cours de l'empoisonnement par le véronal (Deutsche Med. Woch. Leipzig und Berlin).
Müller (J.). — Traitement de l'épilepsie par le Luminal (Deutsche Med. Wochenschrift, 22 mai, p. 580).

ANNÉE 1920

- Mac Leod (E.)* — Empoisonnement aigu par le véronal simulant l'encéphalite léthargique (Medical Record, n° 2614, t. XCVIII, p. 985, 11 déc.).
Berges (Gaston). — La phényléthylmalonylurée dans le traitement de l'épilepsie. Thèse de Paris, 1920-1921.
Stein (J.). — Un cas d'empoisonnement par le luminal (Therap. Halbmon. Berlin).
Taub (S. J.). — Un cas d'empoisonnement aigu par le véronal (J. Am. Ass. Chicago).
Fleischer (J.). — Les pupilles au cours de l'empoisonnement par le véronal (Deutsche Med. Woch. Leipzig und Berlin).
Hassin (G. B.) et Wien (M. S.). — Un cas d'empoisonnement aigu par le véronal ayant simulé l'encéphalite épidémique (J. Am. Med. Ass. Chicago).
Moszeik. — Un cas d'empoisonnement par le véronal (Med. Klin. Berlin).
Sentis (Mlle) et Rimbaud. — Pseudo-encéphalite léthargique ; intoxication par le véronal, chez une pithiatique (Montpellier Médical).
Redonnet (Th. Alday). — Archives Intern. de Pharmacod., t. XXV, p. 25-37.

ANNÉE 1921

- Chavigny et Rullmann*. — Intoxication mortelle par le luminal (Soc. Méd. légale de France, séance du 9 mai).
Hage (Otto). — A propos de l'empoisonnement par le véronal (Viertelj. für Gericht Medizin, oct.).
Wilson (George). — Simulation de l'encéphalite épidémique par l'intoxication médicamenteuse (New-York Med. Journ., p. 467, 19 oct.).
Ruggles (A.-H.). — Empoisonnement par le luminal (J. Nerven and ment. Dis. Lancaster).
Fremel (F.) et Herschmann (H.). — Sur l'étude des troubles cérébelleux et vestibulaires dans l'intoxication par le véronal et le luminal. Contribution à l'étude de la psychose véronalique (Med. Klin. Berlin).
Weber (H.). — Le luminal (Thérap. Halbmon, Berlin).
Boehelm. — Sur l'intoxication aiguë par le véronal (Med. Klin. Berlin).
Littell (J.-J.). — Un cas d'empoisonnement par le véronal (J. Am. M. Ass. Saint-Louis).
Hage. — Sur l'empoisonnement par le véronal (Viertelj. f. Gericht med. Berlin).

- Bardet (G.) et Daniel.* — Contribution à l'étude des hypnotiques uréiques (Bull. général de Thérap., avril).
- Redonnet (Th. Alday).* — Recherches comparatives sur l'action pharmacodynamique des dérivés de l'acide barbiturique (Bull. général de Thérap., fév).
- Richaut (A.).* — Précis de Thérapeutique et de Pharmacologie. Paris, Masson).
- Vergely (J.).* — Journal de médec. de Bordeaux, n° 10, p. 279.

ANNÉE 1922

- Fabre (René).* — Sur une réaction du véronal et des hypnotiques dérivés de l'acide barbiturique (Journ. de Pharm. et de Chimie, 114^e année, 7^e série, t. XXVI, 1^{er} octobre).
- Bloch et Deglaude.* — Un cas d'empoisonnement par le véronal (Paris médical, n° 38, 23 sept.).
- Bofinger.* — Sur l'intoxication par le véronal (Deutsche Med. Woch. Leipzig und Berlin, n° 45).
- Handorf (H.).* — Un nouveau principe de caractérisation des uréides. Critique sur le diagnostic de l'intoxication par le véronal (Zeitch. f. d. Ges. exp. Med. Berlin).
- Phillips (J.).* — Un cas d'empoisonnement par le luminal (J. Am. Ass. Med. Chicago).
- Indemans (J.-W.-M.).* — Empoisonnement par le véronal (Néderl. Tijdschr. v. Geneesk. Haarlem).
- Bachem.* — Biochem. Zeitsch. Berlin.
- Combemale (P.).* — L'insomnie, son traitement (Pratique méd. française, n° 18, p. 801-807, avril).
- Tiffeneau (M.).* — Journal de Pharm. et de Chimie, t. XXV, p. 153.
- Carnot et Tiffeneau (M.).* — C. R. Acad. Sc., t. CLXXV, p. 241.
- La butyl-éthyl-malonylurée (Paris médical, 14 oct., n° 41).
- Sommaire.* — Sur quelques nouveaux acides dialcoylbarbituriques dissymétriques. Thèse de Pharmacie. Paris.
- Davidson.* — Contr. à l'ét. des Intoxications par le dial. Th. Genève, 16 p. Jarry, édit.

ANNÉE 1923

- Mantelin, Martin et Milhaud.* — Empoisonnement par le véronal (Lyon médical, n° 7, 10 avril).
- Martin (J.-F.) et Mantelin (O.).* — Intoxication par le dial (Lyon médical, n° 25, déc.).
- Cole (de Anaheim).* — Empoisonnement par le véronal avec issue fatale (The Journ. of the American Medical Ass., n° 6. Chicago, 10 février).
- Ortner (B.).* — Traitement de l'empoisonnement aigu par le véronal (Wien Med. Woch).

- Hermann (R.)*. — Sur un cas d'exanthème dû au luminal (Klin. Woch., Berlin).
- Maitre (Auguste)*. — Intoxication par le véronal et par le dial. Thèse de Lyon.
- Logre (B.-J.)*. — Exposé de titres et de travaux scientifiques. Masson, Paris.
- Livet*. — Intoxication volontaire par un hypnotique (Soc. de Med. de Paris. Séance du 8 juin).
- Herz*. — Empoisonnement par le véronal (Deutsche med. Wochenschrift, n° 13, 30 mars).
- Simonpietri*. — Le Soneryl (Butyl-éthyl-malonylurée). Thèse de Paris.
- Sands (Irving-J.)*. — Intoxication par le barbital (Journ. Am. med. Ass., 3 novembre, n° 18, vol. 81, p. 1519).

ANNÉE 1924

- Tardieu (A.) et Camps (S.)*. — Intoxication aiguë volontaire par l'ingestion de 24 grammes de véronal, diplopie, guérison (Soc. de Thérap., 13 février).
- Coyon (Am.) et Marty (P.)*. — Intoxications par le véronal (Soc. de Thérap., 12 mars 1924).
- Tellier (J.) et Beyssac (P.)*. — De l'emploi de l'allonal en pratique odontostomatologique (Assoc. des dentistes du Rhône, 18 février et Province dentaire, n° 2, mars-avril).
- Lespinne*. — Toxidermie provoquée par le véronal (Bruxelles med., t. IV, n° 45, 8 mai).
- Tardieu (A.) et Médioni (A.)*. — Une contre-indication formelle à l'emploi des uréides (Journ. de méd. de Paris, n° 17, 26 avril).
- Tardieu (A.)*. — Intoxication aiguë par les uréides. Véronalisme aigu (Rev. de Med., n° 7).
- Busquet*. — Les hypnotiques modernes (La Médecine (supplément), août).

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction.....	9
Classification des hypnagogues selon Fischer. Découverte de la malonylurée et préparation synthétique de ses dérivés.....	13
Propriétés physico-chimiques du véronal.....	19
Des autres dérivés de la malonylurée.....	22
Variabilité des doses thérapeutique et toxique du véronal.....	25
Description clinique.....	29
Période prodromique.....	29
Les différents degrés du coma.....	30
Troubles mentaux.....	32
Troubles de la parole.....	33
Symptômes urinaires.....	34
Les signes oculaires.....	36
Etat des pupilles.....	38
Exanthèmes.....	38
Paralysies.....	40
Marche et terminaison.....	40
Caractérisation chimique et microscopique des différents dérivés de la malonylurée. Diagnostic positif du barbiturisme.....	42
Anatomie pathologique et diagnostic « post-mortem » du barbiturisme.....	49
Diagnostic clinique.....	51
Etiologie du barbiturisme.....	55
Pronostic.....	59
Traitement et prophylaxie.....	61
Médecine légale.....	65
Observation I (Hassin et Wien).....	68
Observation II (Mlle Sentis et Rimbaud).....	69
Observation III (personnelle).....	72
Observation IV (personnelle).....	75
Observation V (personnelle).....	77
Observation VI (personnelle).....	80
Observation VII (personnelle).....	83
Conclusions.....	86
Bibliographie.....	90

Etude
sur la Gangrène diabétique
par Artérite
et son Traitement

